

ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER
WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
G. F. HÜTTIG O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTFÜHRUNG
F. GALINOVSKY †

88. BAND, 5. HEFT
MIT 45 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 12. DEZEMBER 1957)



WIEN
SPRINGER-VERLAG
1957

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzählung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, die in der zweiten Hälfte der Monate Februar, April, Juni, August, Oktober und Dezember ausgegeben werden; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. 80, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. F. Kuffner, Wien IX, Währinger Straße 38 (32 26 25) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. 63 76 71 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingelebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören; verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreichung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hierfür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

88. Band / 5. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Breitenbach, J. W. und A. Schindler. Zur Kenntnis der Polymerisation des Styrols in Lösung.....	Seite 810
Derkosch, J. und W. Kaltenegger. Die Ultraviolettabsorption von Derivaten der Cyclohexadienone	778

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Einige Umwandlungsprodukte von Gallensäuren und Sterinen

Über vielwertige quartäre Ammoniumverbindungen. VI. Mitt.*¹

Von

H. Lettré, W. Gottstein und Ch. Scholtissek

Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität
Heidelberg

(Eingegangen am 31. Juli 1957)

Ausgehend von der Lithobilansäure werden 3,4-Seco-3,24-bis-dimethylamino-chanol-(4), 3,4-Seco-3,4,24-tri-dimethyl-amino-cholan und 3,4-Seco-cholan-3,4,24-tri-trimethyl-ammoniumjodid dargestellt. Aus der Dicarbonsäure aus Sitostanol wird durch Reduktion mit LiAlH_4 der entsprechende 2wertige Alkohol, aus ihrem Bis-säure-dimethylamid das entsprechende 2wertige Amin erhalten. Hieraus entsteht durch Anlagerung von Methyljodid das 2,3-Seco-sitostan-2,3-bis-trimethyl-ammoniumjodid.

Wir verdanken Wessely und Swoboda² einen präparativ ergiebigen Weg von den Gallensäuren zu Polyalkoholen oder Hydroxyaminen der Cholanreihe. Die Autoren führten Cholsäure, Desoxycholsäure, Lithocholsäure und Cholansäure durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in die entsprechenden vier- bis einwertigen Alkohole über und konnten weiterhin die Säureamide von Gallensäuren durch gleichartige Reduktion in Hydroxyamine bzw. Cholansäureamid in das 24-Cholanamin verwandeln. Wir haben später diese Reduktionsmethode auf Carbonsäuren und ihre Säureamide übertragen, die durch Oxydation von Sterinen^{3, 4} oder Gallensäuren^{1, 5} entstehen (siehe auch ⁶). Es sollen hier einige weitere Versuche auf diesem Gebiet beschrieben werden.

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet.

¹ V. Mitt.: H. Lettré und Ch. Scholtissek, Ann. Chem. 600, 60 (1956).

² F. Wessely und W. Swoboda, Mh. Chem. 82, 437 (1951).

³ W. R. Nes und H. Lettré, Ann. Chem. 598, 65 (1956).

⁴ Ch. Scholtissek, H. Endo und H. Lettré, Ann. Chem. 598, 139 (1956).

⁵ H. Lettré und Ch. Scholtissek, Ann. Chem. 599, 38 (1956).

⁶ H. L. Herzog, C. C. Payne und E. B. Hershberg, J. Amer. Chem. Soc. 77,

5324 (1955).

A. Derivate der Lithobiliansäure

Durch Oxydation von Desoxycholsäure entsteht die Desoxybiliansäure, die 3,4-Seco-12-oxo-cholan-3,4,24-trisäure, von Cholsäure die Biliansäure, 3,4-Seco-7,12-dioxo-cholan-3,4,24-trisäure. Die 3,24-Bis-säuredimethylamide der Desoxybiliansäure und der Biliansäure ließen sich durch Reduktion mit LiAlH_4 in zweiwertige Amine, das 3,4-Seco-4,12-di-hydroxy-3,24-bis-dimethylamino-cholan bzw. in das 3,4-Seco-4,7,12-tri-hydroxy-3,24-bis-dimethylamino-cholan überführen^{1, 5}. Diese Substanzen zeigen an Zellen in der Gewebekultur charakteristische Wirkungen: Abrundung spindelförmiger Zellen, Unterbrechung der Plasmateilung und Loslösung von Zellen, die in einem Membranverband wachsen⁷. Diese Wirkung ist wahrscheinlich durch die beiden an entgegengesetzten Stellen der Molekel befindlichen basischen Gruppen bedingt. Um zu prüfen, ob eine weitere Verminderung der Zahl der Hydroxylgruppen diese Wirkung bestehen läßt, haben wir das 3,4-Seco-3,24-bis-dimethylamino-chanol-(4) (VI) dargestellt.

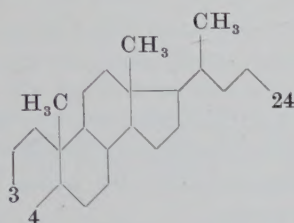
Durch Oxydation von Lithocholsäure bildet sich Lithobiliansäure, die 3,4-Seco-cholan-3,4,24-trisäure (I). Unter der Einwirkung von Essigsäureanhydrid entsteht aus ihr ein Anhydrid (II), das nicht isoliert, sondern gleich mit Dimethylamin umgesetzt wurde. In Analogie zum Verhalten der *Diels*-Säure³, der Desoxybiliansäure⁴ und Biliansäure¹ ist das erhaltene Monodimethylamid als das 3-Dimethylamid der Lithobiliansäure (III) anzusehen. Mit PCl_5 liefern die Anhydride der Biliansäure und der Desoxybiliansäure die entsprechenden Säurechloride der Carboxylgruppe an C-24. Durch Einwirkung von Dimethylamin entstehen so die 3,24-Di-säuredimethylamide der Biliansäure und Desoxybiliansäure. Behandelt man das Anhydrid der Lithobiliansäure mit PCl_5 und anschließend das Reaktionsprodukt mit Dimethylamin, so bildet sich nicht nur das 3,24-Bis-säuredimethylamid der Lithobiliansäure (IV), sondern auch ihr 3,4,24-Trisäuredimethylamid (V). In geringer Menge wird auch das 3-Monosäuredimethylamid (III) gebildet. Unter der PCl_5 -Wirkung muß also auch der Anhydridring teilweise reagiert haben.

IV und V ließen sich durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das zweiwertige Amin VI bzw. in das dreiwertige Amin VII, das 3,4-Seco-3,2,24-tri-dimethylamino-cholan, überführen. Durch Anlagerung von Methyljodid wurde VII in die dreiwertige quartäre Ammoniumverbindung VIII, 3,4-Seco-cholan-3,4,24-tri-trimethylammoniumjodid, verwandelt.

Die Verbindungen VI und VII zeigen an Zellen in der Gewebekultur die gleichen Wirkungen, wie wir sie für die analogen hydroxylreicheren

⁷ H. Lettré und W. Siebs, Naturwiss. **43**, 132 (1956).

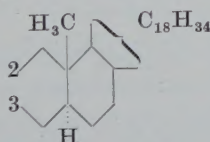
Verbindungen beschrieben haben^{1, 7}. Das Ziel unserer weiteren Arbeiten ist es, ein völlig hydroxylfreies Diamin des Typs VI darzustellen.



	3	4	24
I	COOH	COOH	COOH
II		CO—O—CO	COOH
III	CO—N(CH ₃) ₂	COOH	COOH
IV	CO—N(CH ₃) ₂	COOH	CO—N(CH ₃) ₂
V	CO—N(CH ₃) ₂	CO—N(CH ₃) ₂	CO—N(CH ₃) ₂
VI	CH ₂ —N(CH ₃) ₂	CH ₂ —OH	CH ₂ —N(CH ₃) ₂
VII	CH ₂ —N(CH ₃) ₂	CH ₂ —N(CH ₃) ₂	CH ₂ —N(CH ₃) ₂
VIII	CH ₂ — $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}^-$	CH ₂ — $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}^-$	CH ₂ — $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}^-$

B. Derivate des Sitosterins

Eine Reaktionsfolge, die wir vom Cholestanol aus durchgeführt hatten³, haben wir inzwischen auf das aus dem Pflanzensterin Sitosterin entstehende Sitostanol übertragen. Nach *Windaus* und *Rahlén*⁸ wird Sitostanol mit Chromsäure zu einer Dicarbonsäure oxydiert, der 2,3-Secositostan-2,3-disäure (IX). Sie liefert wie die Dicarbonsäure aus Cholestanol mit Essigsäureanhydrid ein Anhydrid. Ihr Dimethylester



	2	3
IX	COOH	COOH
X	CH ₂ —OH	CH ₂ —OH
XI	CO—N(CH ₃) ₂	CO—N(CH ₃) ₂
XII	CH ₂ —N(CH ₃) ₂	CH ₂ —N(CH ₃) ₂
XIII	CH ₂ — $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}^-$	CH ₂ — $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}^-$

⁸ A. *Windaus* und E. *Rahlén*, Z. physiol. Chem. 101, 223 (1918).

läßt sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem zweiwertigen Alkohol, zum 2,3-Seco-sitostandiol-(2,3) (X), reduzieren. Über das (nicht isolierte) Di-säurechlorid wurde mit Dimethylamin das Di-säuredimethylamid XI dargestellt, das sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem Diamin XII (2,3-Seco-2,3-bis-dimethylamino-sitostan) reduzieren ließ. Durch Anlagerung von Methyljodid wurde hieraus die zweiwertige quartäre Ammoniumverbindung XIII (2,3-Seco-sitostan-bis-trimethylammoniumjodid) erhalten. Diese Sitosterinderivate entsprechen in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften den früher beschriebenen analogen Derivaten der Cholesterinreihe.

Auffällig ist die geringe Wasserlöslichkeit der zweiwertigen quartären Ammoniumverbindung XIII, die auch bei dem analogen Cholesterinderivat besteht. Das Diamin XII bewirkt wie die analoge Verbindung aus Cholesterin eine starke Bildung fettiger Vakuolen an in vitro gezüchteten Zellen.

Experimenteller Teil

Lithobiliansäure-3-mono-dimethylamid (III)

Lithobiliansäure wird mit Essigsäureanhydrid gekocht; der Rückstand wird mit äther. Dimethylaminlösung umgesetzt. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 251 bis 252°.

$C_{26}H_{43}O_5N$ (449,6). Ber. C 69,43, H 9,64. Gef. C 69,37, H 9,78.

Lithobiliansäure-3,4,24-tri-dimethylamid (V) und Lithobiliansäure-3,24-bis-dimethylamid (IV)

1 g Lithobiliansäure wird 1 Std. mit 50 ccm Essigsäureanhydrid gekocht und anschließend das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und mit einem Überschuß an PCl_5 15 Min. im Eisbad geschüttelt. Die Lösung wird vom überschüssigen PCl_5 abgegossen und im Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit äther. Dimethylaminlösung 30 Min. bei Raumtemp. stehen gelassen. Die äther. Lösung wird mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in CCl_4 gelöst und an einer Säule von Al_2O_3 adsorbiert. Nach Vorwaschen mit Äther wird mit Essigester eluiert. V bildet aus Essigester-Äther Prismen vom Schmp. 151 bis 152°. Ausbeute 60 bis 70% d. Th.

$C_{30}H_{53}O_3N_3$ (503,8). Ber. C 72,07, H 10,61, N 8,34.
Gef. C 71,98, H 10,77, N 8,42.

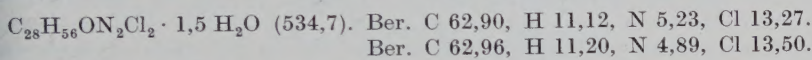
Aus der wäßr. Phase, die nach der Umsetzung mit Dimethylamin erhalten wird, scheidet sich bei Ansäuern mit verd. Schwefelsäure das Bisdimethylamid aus. IV bildet aus Methanol-Wasser Nadeln vom Schmp. 232 bis 233°. Ausbeute 15 bis 20% d. Th.

$C_{28}H_{48}O_4N_2$ (476,7). Ber. N 5,88. Gef. N 5,82.

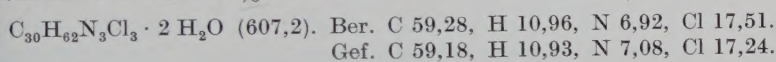
Auch wenn die Umsetzung des Anhydrids der Lithobiliansäure mit PCl_5 in Toluol bei -30° durchgeführt wird, steigt die Ausbeute an IV nicht an. Aus solchen Ansätzen wird auch das Mono-dimethylamid III erhalten.

3,4-Seco-cholan-ol-(4)-3,24-bis-dimethylamin-hydrochlorid (VI)

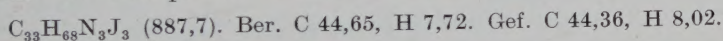
100 mg IV werden zunächst mit Diazomethan in Äther in den Methylester verwandelt. Dieser wird im Tetrahydrofuran mit einem Überschuß an LiAlH_4 4 Stdn. gekocht. Nach Zugabe von Essigester wird das Reaktionsgemisch im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 10%iger Natronlauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die basischen Anteile werden aus der äther. Lösung mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt und nach Zugabe von NaOH wieder in Äther überführt. Der Rückstand dieser äther. Lösung wird in Aceton aufgenommen und mit methanol. Salzsäure versetzt. VI kristallisiert in Form von Doppelpyramiden aus. Schmp. 292 bis 295° u. Zers.

*3,4-Seco-cholan-3,4,24-tri-dimethylamin-hydrochlorid (VII)*

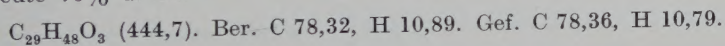
IV wird analog reduziert. Aus Methanol-Aceton Nadeln, die sich ab 275° zersetzen. Ausbeute 90% d. Th.

*3,4-Seco-cholan-3,4,24-tri-trimethylammoniumjodid (VIII)*

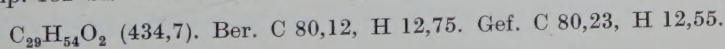
Aus dem Hydrochlorid von VII wird die Base freigemacht und diese in methanol. Lösung mit Methyljodid 48 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Die Lösung wird dann eingengt. Nach Zusatz von Wasser werden Prismen vom Schmp. 290° u. Zers. erhalten.

*2,3-Seco-sitostan-2,3-disäureanhydrid*

0,5 g Dicarbonsäure aus Sitostanol (IX) werden mit 30 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stdn. gekocht. Die Lösung wird im Vak. eingedampft. Der Rückstand liefert aus Petroläther farblose Plättchen vom Schmp. 176°. Ausbeute 76% d. Th.

*2,3-Seco-sitostandi-ol-(2,3) (X)*

0,25 g des Dimethylesters von IX werden in 15 ccm einer 0,1 m äther. Lösung von LiAlH_4 gelöst. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. wird zum Reaktionsansatz verd. Schwefelsäure gegeben. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten äther. Schicht bildet aus Methanol farblose Plättchen vom Schmp. 182 bis 183°. Ausbeute 88% d. Th.

*2,3-Seco-sitostan-2,3-disäure-dimethylamid (XI)*

1 g der Dicarbonsäure aus Sitostanol wird in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit einem kleinen Überschuß von PCl_5 30 Min. geschüttelt. Die Lösung wird vom überschüssigen PCl_5 dekantiert und im Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit einer äther. Lösung von Dimethylamin versetzt. Nach

1 Std. wird die Lösung mit Wasser und verd. Schwefelsäure gewaschen. Der Rückstand kristallisiert nicht direkt und wird aus CCl_4 an Al_2O_3 adsorbiert. Nach Auswaschen mit CCl_4 wird mit Äther und mit Essigester eluiert. Der Rückstand beider Eluate liefert aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 106 bis 107°. Ausbeute 48% d. Th.

$\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{N}_2$ (516,8). Ber. C 76,68, H 11,70, N 5,33.

Gef. C 76,69, H 11,70, N 5,33.

Dihydrochlorid des 2,3-Seco-sitostan-2,3-bis-dimethylamins (XII)

XI wird in siedender äther. Lösung mit LiAlH_4 reduziert. Der Rückstand der nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen äther. Lösung des Diamins wird in wenig Methanol unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von methanol. Salzsäure scheiden sich farblose Nadeln aus, die nach Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 326° u. Zers. zeigen. Ausbeute 68% d. Th.

$\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{Cl}_2$ (561,8). Ber. N 5,10, Cl 12,62. Gef. N 4,82, Cl 12,96.

2,3-Seco-sitostan-2,3-di-trimethylammoniumjodid (XIII)

Die freie Base XII wird in äther. Lösung mit Methyljodid versetzt. Schon nach kurzer Zeit scheidet sich ein farbloses Pulver ab. Aus viel Methanol farblose Plättchen vom Schmp. 323°. Ausbeute quantitativ.

$\text{C}_{35}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{J}_2$ (772,8). Ber. C 54,39, H 9,13, N 3,62.

Gef. C 54,83, H 8,71, N 3,61.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Unterstützung unserer Arbeiten.

Über das Verhalten von markiertem Coniferin in der verholzenden Pflanze*

(I. Mitteilung)

Von

K. Kratzl, G. Billek, E. Klein und K. Buchtela

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. Juni 1957)

Coniferin-(3-¹⁴C) wurde in verholzendes Fichtengewebe implantiert. Nach Extraktion geringer löslicher Anteile wurde das Holzpulver einer Äthanolyse unterworfen, wobei aktives Vanilloylacetyl-(3-¹⁴C) isoliert werden konnte. Die Lokalisierung der Aktivität in der Seitenkette des Vanilloylacetyls wird beschrieben.

Die Aktivität aller Äthanolyseprodukte wurde gemessen, einzelne oxydativ zu Vanillin, Vanillinsäure und Oxalsäure abgebaut. Durch Vergleich der molaren spezifischen Aktivität der isolierten Reinsubstanzen mit der Aktivität des eingesetzten Coniferins konnten „Verdünnungsgrade“ errechnet werden, die das Ausmaß der Umwandlung des Coniferins in die einzelnen Fraktionen wiedergeben.

Im Rahmen unserer heutigen Kenntnis von der Biogenese des Lignins kommt dem Coniferin als unmittelbare Vorstufe des Lignins besondere Bedeutung zu¹. Zahlreiche, vor allem mit radioaktivem Coniferin durchgeführte Versuche ergaben, daß dieses von verschiedensten pflanzlichen Geweben aufgenommen und in Produkte weitgehender Ligninähnlichkeit umgewandelt wird. Diese Vorgänge sind auf die lebenden Zellen des Holzverbandes beschränkt und hier vorwiegend auf die Zonen der Ligninbildung; der Einfluß von Fermenten ist unverkennbar^{1, 2}. Lösungs-

* Herrn Prof. F. Wessely zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ K. Freudenberg, Angew. Chem. 68, 84 (1956). — K. Freudenberg, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 11, 43 (1954). — K. Freudenberg, H. Reznik, W. Fuchs und M. Reichert, Naturwiss. 42, 29 (1955). — T. Higuchi, Physiol. Plantarum 10, 356 (1957).

² K. Kratzl und G. Billek, Holzforsch. 10, 161 (1956).

mittel, die Lignin nicht angreifen, entfernen nach Anwendung markierten Coniferins auf pflanzliche Gewebe daraus nur einen unbedeutenden Anteil der Aktivität. Bei einer Isolierung des Lignins wird die gesamte Aktivität in typischen Ligninfraktionen wiedergefunden und kann aus diesen nicht abgetrennt werden³.

Schließlich wurden durch die von der Schule *Freudenbergs*¹ durchgeführten enzymatischen Polymerisationen des Coniferylalkohols in Form der sogenannten DHP's Präparate hoher Ligninähnlichkeit erhalten, so daß dem Coniferylalkohol mit großer Wahrscheinlichkeit die Rolle einer unmittelbaren Vorstufe des Lignins zukommt. In qualitativer Hinsicht scheint dieser Weg der Biogenese des Lignins gesichert. Beobachtungen der letzten Zeit lassen jedoch gewisse Zweifel an der Ausschließlichkeit des Reaktionsablaufes auftreten. Nicht nur mit Coniferin sondern auch mit einer sehr großen Anzahl anderer Verbindungen, von denen einige konstitutionell von typischen Ligninstrukturelementen sehr weit entfernt sind, konnten ebenfalls „ligninähnliche“ Produkte erhalten werden^{4, 5}. Andererseits wurde beobachtet, daß markiertes Coniferin auch in jenen Teilen der Pflanzen unlösliche Polymere bildet, die an sich nicht verholzt sind (Nadeln usw.), so daß hier eine echte Ligninbildung bezweifelt werden muß⁶.

Der Nachweis des Lignins ist durch zahlreiche Reaktionen zu erbringen, von denen jede einzelne allein angewandt, keinesfalls eindeutige Aussagen gestattet. Erst eine Kombination einer möglichst großen Zahl derartiger Ligninkriterien ermöglicht Schlüsse von hohem Wahrheitswert^{2, 7}. Aber selbst bei Anwendung aller bekannten Reaktionen ist ein Identitätsbeweis ausgeschlossen. Schließlich erfassen diese Reaktionen immer nur einen Teil des Lignins (50 bis 60%). Durch quantitative Verfolgung dieser Reaktionen können aber Schlüsse auf eine mehr oder minder große Ligninähnlichkeit gezogen werden.

Äthanolyse

Als eine Methode zum Nachweis hoher Ligninähnlichkeit wird in vorliegender Arbeit die *Äthanolyse nach Hibbert*⁸ herangezogen. Um die im folgenden erwähnten Fraktionen zu definieren, sei diese Methodik hier kurz gestreift.

Das vorextrahierte Holz wird mit 3%iger äthanol. Salzsäure erhitzt. Der „Holzrückstand“ verbleibt unlöslich. Das eingeeengte Filtrat wird mit

³ K. *Freudenberg* und F. *Bittner*, Chem. Ber. **86**, 155 (1953).

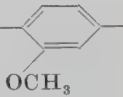
⁴ F. F. *Nord*, Naturwiss. **44**, 35 (1957). — W. J. *Schubert*, S. N. *Acerbo* und F. F. *Nord*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 251 (1957).

⁵ S. A. *Brown* und A. C. *Neish*, Canad. J. Biochem. Physiol. **32**, 170 (1954); **33**, 948 (1955); Nature **175**, 688 (1955).

⁶ H. *Reznik* und R. *Urban*, Planta **47**, 1 (1956).

⁷ K. *Kratzl*, Microchim. Acta 1956, 159.

Wasser versetzt, wobei das „Äthanollignin“ ausfällt. Das wäßr. Filtrat wird erschöpfend mit Äther extrahiert, als Ätherrückstand wird *Hibberts* „crude oil“ erhalten. Nach Eindampfen der wäßr. Lösung hinterbleibt eine Zuckerfraktion („Zucker“). Das „crude oil“ wird im Hochvak. destilliert; man bezeichnet das Destillat nach *Hibbert* als „distillable oil“. Dieses kann in die einzelnen „*Hibberts*chen Bausteine“ getrennt werden^{8,9}. Im Fall des Coniferenlignins sind dies:

I: α -Äthoxy-propioquajakon	$R-CO-CH(OC_2H_5)-CH_3$	
II: Vanilloylacetyl	$R-CO-CO-CH_3$	$R = HO-$ 
III: Guajacylaceton	$R-CH_2-CO-CH_3$	
IV: Vanillin	$R-CHO$	

Als äthanolisierbares Strukturelement wird von *Adler*¹⁰ das Guajacylglycerin und dessen β -Aryläther angegeben. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß aus dem β -Coniferyläther des Guajacylglycerins (Zwischenprodukt III der Reihe *Freudenbergs*) gleichfalls alle *Hibberts*chen Bausteine erhalten werden konnten². Coniferin selbst gibt unter den Bedingungen dieser Reaktion keinen der *Hibberts*chen Bausteine. Erst ein Übergang der Seitenkette des Coniferins in eine höhere Oxydationsstufe ermöglicht die Bildung dieser Guajacylpropanketone und -ketole. Somit ist die Bildung der *Hibberts*chen Bausteine eine typische Ligninreaktion, die von allen bekannten Ligninpräparaten und ligninhaltigen Geweben gezeigt wird, so daß diese ohne weiteres zum Nachweis der Verholzung herangezogen werden kann⁹. Es ist damit auch auszuschließen, daß etwa Adsorbate und artificielle Polymere des Coniferins eine echte Ligninbildung vortäuschen. In früheren Arbeiten haben wir den Nachweis erbracht, daß die nach Implantation markierten Coniferins in Fichtenästen und nachfolgender Äthanolyse deren Holzes erhaltenen *Hibberts*chen Bausteine aktiv sind¹¹.

Hierfür wurde an Hand von Autoradiogrammen die aktivste Gewebsschicht der Ästchen herausgeschnitten, um Präparate möglichst hoher Aktivität zu erhalten. Die Äthanolyseprodukte wurden am Papier chromatographiert. Die Aktivität der einzelnen Flecken der *Hibberts*chen Bausteine war jedoch zu gering, um auf dem Autoradiogramm Spuren zu hinterlassen. Lediglich

⁸ A. B. Cramer, M. J. Hunter und H. Hibbert, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 509 (1939). — L. Brickman, W. L. Hawkins und H. Hibbert, ibid. **62**, 2149 (1940).

⁹ K. Kratzl und W. Schweers, Mh. Chem. **85**, 1046, 1166 (1954); Chem. Ber. **89**, 186 (1956).

¹⁰ E. Adler und S. Yllner, Svensk Papperstidn. **57**, 78 (1954); Acta Chem. Scand. **7**, 570 (1953). — E. Adler und K. J. Björkquist, Acta Chem. Scand. **5**, 241 (1951). — E. Adler, B. O. Lindgren und U. Saeden, Svensk Papperstidn. **55**, 245 (1952). — E. Adler und S. Yllner, ibid. **55**, 238 (1952). — E. Adler und B. O. Lindgren, ibid. **55**, 563 (1952).

¹¹ K. Kratzl, G. Billek und W. Schweers, XIV. Intern. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, Abstracts of Papers, S. 377.

der Startfleck wurde abgebildet. In diesem Fall war die Verdünnung durch inaktives Material zu groß gewesen. Eine Anreicherung des aktiven Materials konnte erzielt werden, indem insgesamt 1,2 mg des Öls in Form eines 20 cm langen Streifens chromatographiert wurde. Die Substanzen in den danach erhaltenen Zonen wurden durch Elution konzentriert und erst dann auf eine photographische Schicht einwirken gelassen. Damit konnte der Nachweis der Bildung aktiver *Hibbertscher* Bausteine erbracht werden, ein Ergebnis, das auch von *Freudenberg* bestätigt wurde¹. Überraschend war jedoch die außerordentlich geringe Aktivität, die zwar nicht genau gemessen, aber doch überschlagsmäßig geschätzt werden konnte¹².

Um quantitative Aussagen zu ermöglichen, wurden Versuche zur Isolierung der „*Hibbertschen* Bausteine“ in präparativem Maßstab unternommen. Es gelang wohl an einer Zellulosepulversäule (S & S, Nr. 123) und Verwendung von Wasser-Benzin-(Sdp. 100 bis 110°)-Chloroform-Methanol (5 : 7 : 2 : 1) das *Hibbertsche* Öl in Mengen von einigen Milligramm einwandfrei zu trennen. Gleichzeitig wurden Versuche unternommen, aus den einzelnen Substanzen kristallisierte Derivate herzustellen, aus denen eine exakte Aktivitätsmessung durchgeführt werden kann. Dies führte zunächst nicht zum Ziel, vor allem, da das Hauptprodukt der Äthanolyse, das α -Äthoxypropioquajakon (I), ungewöhnlich schwer zu reinigen ist. Lediglich Vanilloylacetyl (II) kann über das Nickelsalz seines Dioxims leicht abgetrennt und auf konstante spezifische Aktivität gebracht werden; es ist aber in nur geringer Konzentration im Öl vorhanden. Es war naheliegend, durch geeignete Vorbehandlung des *Hibbertschen* Öls die Ausbeute an Vanilloylacetyl zu erhöhen, was schließlich durch die Anwendung einer Oxydation mit Eisen(III)-chlorid gelang. Papierchromatographische Analyse ergab, daß hierbei sowohl das Hauptprodukt α -Äthoxypropioquajakon (I) als auch α -Hydroxypropioquajakon quantitativ in Vanilloylacetyl (II) umgewandelt wurden. Damit war die Möglichkeit gegeben, auf eine Trennung an der Säule zu verzichten. Es konnte so eine viel größere Ausgangsmenge eingesetzt werden.

10 Ästchen, denen insgesamt 25 mg Coniferin (3-¹⁴C) implantiert wurden, ergaben 10,75 g Holzpulver, welches äthanolysiert und nach Oxydation des Öls zum Nickelsalz des Vanilloylacyldioxims aufgearbeitet wurde; dieses wurde durch Spalten und neuerliches Fällen („Nickelsalz II“) gereinigt. Die Tabelle 1 gibt die erhaltenen Fraktionen sowie deren Aktivität wieder.

Von den insgesamt im Coniferin eingesetzten $33,8 \cdot 10^6$ Zerf./min konnten somit nur etwa ein Siebentel wiedergefunden werden. Zweifellos sind bereits bei der Implantation sehr starke Verluste eingetreten. Außerdem besaßen die nicht zum Abbau eingesetzten Nadeln eine be-

¹² W. Schweers, Dissertation Universität Wien (1955).

Tabelle 1

	mg	Spezif. Aktivität (Zerf./min.mg)	Molare Aktivität (μ C/mMol)	Totale Aktivität (Zerf./min)
Coniferin.....	25	1 351 100	219,3	33 800 000
„Holzrückstand“	5059,1	947		4 791 000
„Äthanollignin“	901,3	827		745 400
„distillable oil“	531,5	574		305 100
„Zucker“	2761,5	0	0	0
„Nickelsalz I“	52,6	398	0,0452	20 900
„Nickelsalz II“	35,7	355	0,0404	12 700
Vanillinsäure aus Di- keton.....		532	0,0403	
Essigsäure aus Diketon		0	0	

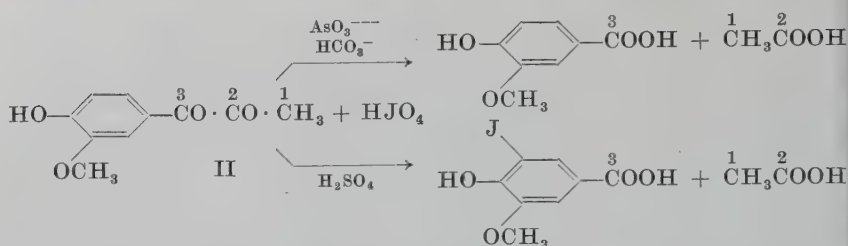
trächtliche Aktivität. Unbeschadet der ungünstigen Aktivitätsbilanz ist es jedoch auffallend, daß von allen Fraktionen die *Hibbertschen* Bausteine die geringsten Aktivitäten aufwiesen. Wohl ist damit der Übergang des Coniferins in ein Strukturelement mit äthanolysierbarer Seitenkette hinlänglich bewiesen, gleichzeitig aber auch die Tatsache, daß Coniferin vorwiegend in höhermolekulare, nicht äthanolysierbare Anteile des Lignins eingebaut wird.

Lokalisierungsreaktionen

Der geringe Umfang, mit dem Coniferin in die äthanolysierbaren Seitenketten eingebaut wird, läßt Zweifel an der Unmittelbarkeit dieses Vorganges auftreten. Sollten biologische Kreisprozesse durchlaufen werden, so müßte sich die Aktivität über das gesamte Phenylpropan-skelett verteilen. Wir haben daher Methoden ausgearbeitet, die es gestatten, die *Hibbertschen* Bausteine zwecks Lokalisierung der Aktivität schrittweise abzubauen. Es war naheliegend, für Vanilloylacetyl die Perjodsäurespaltung anzuwenden. Als jedoch vorerst in saurer Lösung gearbeitet wurde¹³, traten einige Schwierigkeiten auf. Wohl konnte die Essigsäure in guter Ausbeute isoliert werden, an Stelle der erwarteten Vanillinsäure erhielten wir jedoch die bislang unbekannte 5-Jodvanillinsäure. Die Konstitution dieses Abbauproduktes wurde mit einer aus 5-Jodvanillin¹⁴ erhaltenen 5-Jodvanillinsäure sichergestellt, deren Synthese im experimentellen Teil berichtet wird. Die Jodierung der Vanillinsäure konnte jedoch verhindert werden, indem die Bildung von freiem Jod durch Anwendung von Natriumarsenit in bikarbonatalkalischer Lösung vermieden wird:

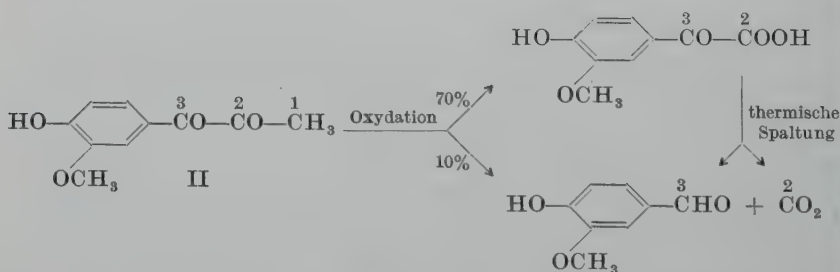
¹³ P. Clutterbuck und F. Reuter, J. Chem. Soc. London 1935, 1467.

¹⁴ H. Erdtman, Svensk Kem. Tidskr. 47, 223 (1935). — L. C. Raiford und E. H. Wells, J. Amer. Chem. Soc. 57, 2590 (1935).



Die Anwendung dieses Abbaues gestattet es, die Seitenkette so aufzuspalten, daß die Aktivität der Atome C-1 + C-2 und C-3 getrennt bestimmt werden kann. Auch α -Hydroxy-propioquajakon läßt sich analog spalten; es wird hierbei Acetaldehyd erhalten. Dieser Abbau fand jedoch in vorliegender Arbeit keine praktische Anwendung².

Unterwirft man das *Hibbertsche Öl* sowie einzelne der Bausteine der Oxydation nach *Freudenberg-Lautsch-Engler*¹⁵, so wird erwartungsgemäß in hoher Ausbeute Vanillin erhalten. Arbeitet man jedoch bei tieferer Temperatur (100°), so sinkt die Vanillinausbeute beträchtlich, andererseits wird Vanilloylameisensäure gebildet, die sich durch Extraktion des angesäuerten Reaktionsgemisches und nachfolgender Fällung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin leicht isolieren läßt. Die hohe Ausbeute an Vanilloylameisensäure sowie die Möglichkeit, sie selbst wie auch deren 2,4-Dinitrophenylhydrazon thermisch zu dekarboxylieren, läßt diese Methode für den Abbau der markierten Bausteine besonders geeignet erscheinen. Es wird erst die Aktivität der Atome C-2 + C-3 der Seitenkette erfaßt, das Kohlendioxyd der Dekarboxylierung stammt aus dem Atom C-2.



Ergänzend sei erwähnt, daß vor kurzem *McCarthy* und Mitarbeiter¹⁶ Vanilloylameisensäure unter den Reaktionsprodukten der alkalischen Spaltung der Ligninsulfosäure auffinden konnte.

¹⁵ K. Freudenberg, W. Lautsch und K. Engler, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 167 (1940).

¹⁶ D. W. Glennie, H. Techlenberg, E. T. Reaville und J. L. McCarthy, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2409 (1955).

Beide Abbaumethoden wurden an einem synthetischen Vanilloylacetyl-(3-¹⁴C)¹⁷ ($2,25 \cdot 10^5$ Zerf./mMol·min) getestet und verliefen ohne Verschmierung der Aktivität. Die nach der Perjodsäurespaltung erhaltene Vanillinsäure enthielt mit $2,1 \cdot 10^5$ Zerf./mMol·min die gesamte der eingesetzten Aktivität, die Essigsäure, als p-Bromphenacylester isoliert, war mit 710 Zerf./mMol·min praktisch inaktiv. Der oxydative Abbau eines anderen Vanilloylacetyl-(3-¹⁴C)-Präparates ($432 \cdot 10^3$ Zerf./mMol·min) ergab Vanilloylameisensäure, als 2,4-Dinitrophenylhydrazon isoliert, mit einer Aktivität von $432 \cdot 10^3$ Zerf./mMol·min. Das bei Dekarboxylierung erhaltene Kohlendioxyd war inaktiv. Das Vanillin besaß die gleiche spezifische Aktivität. Somit sind diese beiden Methoden zur Lokalisierung von Aktivitäten geeignet.

Infolge der nur sehr geringen Menge an „Nickelsalz II“ konnte an diesem nur eine Abbaumethode in Anwendung gebracht werden. Wir haben hierfür den Perjodsäureabbau gewählt. Das „Nickelsalz II“ wurde neuerlich gespalten und das Diketon abgebaut. Die durch Sublimation gereinigte Vanillinsäure besaß 532 Zerf./mg·min. Die spezifische Aktivität von $0,0403 \mu\text{C}/\text{mMol}$ hatte sich demnach gegenüber dem Vanilloylacetyl des „Nickelsalzes II“ ($0,0404 \mu\text{C}/\text{mMol}$) nicht geändert. Der p-Bromphenacylester der abgespaltenen Essigsäure war inaktiv (vgl. Tabelle 1). Auf Grund dieses Ergebnisses sind etwaige Umlagerungen in der Seitenkette des Coniferins während der Aufnahme und Fixierung durch die pflanzliche Zelle und während der nachfolgenden Äthanolyse mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Das Atom C-3 der Seitenkette ist mit Sicherheit daran nicht beteiligt. Ein Platzwechsel der beiden, in obigem Versuch inaktiv verbliebenen Atome C-1 und C-2 bleibt jedoch im Bereich der Möglichkeit.

Durch Einsatz eines Coniferins-(2-¹⁴C)¹⁸ und Abbau des Vanilloylacetyls zur Vanilloylameisensäure ist eine zur Klärung dieser Frage eindeutige Methode gegeben.

Da das Nickelsalz des Diketons aus dem *Hibbertschen* Öl nach Oxydation mit Eisen(III)-chlorid erhalten wird und somit zum größten Teil aus dem Hauptprodukt der Äthanolyse, dem α -Äthoxypropionguajakon (I) stammt, gelten diese am Diketon gewonnenen Ergebnisse zwangsläufig für die Hauptmenge der *Hibbertschen* Bausteine. Lediglich das in kleinen Mengen anfallende Guajacylaceton konnte nicht erfaßt werden. Der Nachweis der Entstehung eines aktiven Vanillins besitzt nur geringe Bedeutung, da dieses zweifellos auch aus dem Coniferin selbst ohne Einwirkung biologischer Vorgänge entstehen kann. Ein Vergleich der Aktivität des *Hibbertschen* Öls mit der Aktivität des daraus isolierten Vanilloyl-

¹⁷ K. Kratzl, G. Billek, A. Graf und W. Schweers, Mh. Chem. 87, 60 (1956).

¹⁸ K. Kratzl und G. Billek, Mh. Chem. 84, 406 (1953).

acetyls läßt den Schluß zu, daß auch die nicht erfaßten Bausteine, im besonderen Vanillin, in aktiver Form vorlagen.

Sowohl *Hibbertsches* Öl als auch die Fraktionen „Holzrückstand“ und „Äthanollignin“ sind kaum einheitlich und formelmäßig nicht zu definieren. Damit kann auch deren molare spezifische Aktivität nicht angegeben werden. Auch der in der Ligninchemie oftmals geübte Vorgang, aus dem Methoxylgehalt auf die Phenylpropaneinheit des Lignins zu schließen, ist schwierig, da während der Äthanolyse Äthoxygruppen neu gebildet und diese neben dem Methoxylgehalt bestimmt werden müßten.

Oxydativer Abbau

Um den Grad des unterschiedlichen Einbaues des Coniferins quantitativ zu erfassen, wurden die Fraktionen „Holzrückstand“ und „Äthanollignin“ einem oxydativen Abbau¹⁵ unterworfen und das so entstehende Vanillin über dessen m-Nitrobenzhydrazon bis zur konstanten spezifischen Aktivität gereinigt¹⁹. Außerdem konnten nach diesem Abbau Vanillinsäure und Oxalsäure isoliert werden. Hierbei waren jedoch Präparate konstanter spezifischer Aktivität mangels ausreichender Substanzmengen nicht in jedem Fall zu erhalten. Die Meßwerte sind in Tabelle 2 vereinigt.

Tabelle 2

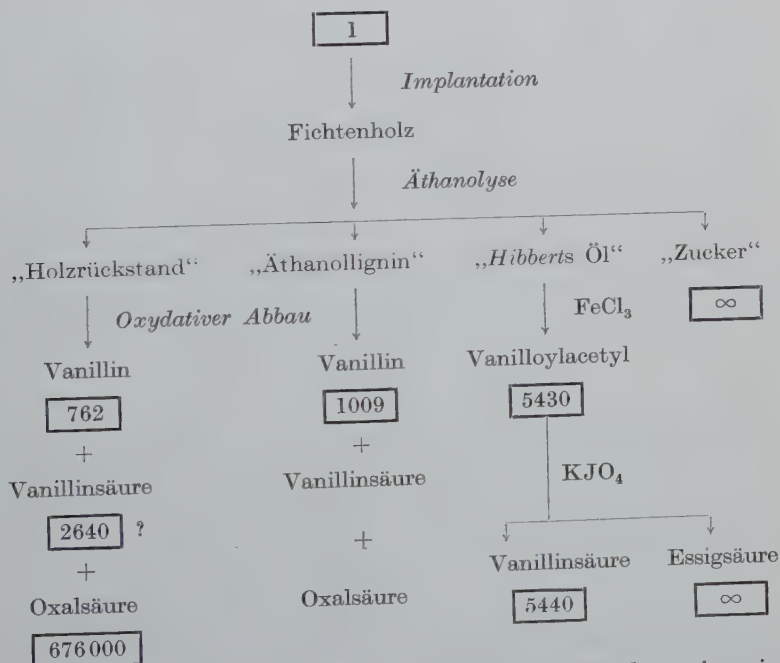
	Spezifische Aktivität (Zerf./min. mg)	Molare Aktivität (μ C/mMol)
Vanillin (als m-Nitrobenzhydrazon)		
aus „Holzrückstand“	2038	0,287
aus „Äthanollignin“	1546	0,217
Vanillinsäure		
aus „Holzrückstand“	1100 (?)	0,083 (?)
Oxalsäure		
aus „Äthanollignin“	8	0,0003244

Auch hier sind Unterschiede unverkennbar. Das Coniferin wird derart eingebaut, daß es nach Äthanolyse in größerem Umfang im unlöslichen (höherpolymeren?) Anteil („Holzrückstand“) verbleibt. Das „Äthanollignin“, eine äthanollösliche Ligninfraktion von niederem Polymerisationsgrad, enthält bereits weniger der eingesetzten Aktivität. Eine noch geringere Aktivität besaß das *Hibbertsche* Öl und damit auch die daraus isolierten Guajacylpropanketone und -ketole (vgl. Tabelle 1). Die Vanillinsäure scheint demselben Strukturelement zu entstammen wie Vanillin. Die Oxalsäure sollte entsprechend der Annahme, daß sie aus den beiden endständigen C-Atomen der Seitenkette der Phenylpropaneinheit gebildet wird, inaktiv sein. Die sehr geringe, aber einwandfrei nachweisbare Aktivität verbleibt zunächst unklar.

¹⁹ H. Silbernagel, Mh. Chem. 86, 256 (1955).

Bei den im Verlauf des Abbaues erhaltenen Reinstoffen kann man die molaren spezifischen Aktivitäten angeben (vgl. Tabellen 1 und 2) und diese mit der molaren spezifischen Aktivität des eingesetzten Coniferins ($219,3 \mu\text{C}/\text{mMol}$) vergleichen. Es lassen sich so „Verdünnungsgrade“ $\left(= \frac{219,3 \mu\text{C}/\text{mMol}}{\mu\text{C}/\text{mMol des Reinstoffes}} \right)$ errechnen, die ein Maß für den Umfang der Bildung der einzelnen Fraktionen aus dem vorgegebenen Coniferin darstellen. In ähnlicher Weise haben *Brown* und *Neish*⁵ verfahren, um die Wirksamkeit zahlreicher als Ligninvorstufen möglich erscheinender Substanzen zu testen. Erst beträchtliche Unterschiede im Verdünnungsgrad ließen unterschiedliches Verhalten annehmen. In unserem Fall wurde jedoch der Abbau von einer einzigen Holzprobe ausgehend — ohne Verdünnung mit inaktivem Material — durchgeführt. Damit berechtigen hier bereits weitaus geringere Unterschiede der Verdünnungsgrade zu konkreten Aussagen. Tabelle 3 gibt ein Schema des gesamten Abbaues und bei den Reinstoffen die ermittelten Verdünnungsgrade an.

Tabelle 3
Coniferin-(3-¹⁴C)



Entsprechend dieser Ergebnisse kann über das Verhalten eines in Fichtengewebe implantierten Coniferins zusammenfassend ausgesagt werden:

Coniferin bzw. das Aglucon wird größtenteils in polymere Anteile des Lignins eingebaut. Bei nachfolgender Äthanolyse verbleibt es vorwiegend in den unlöslichen Fraktionen. In achtfach geringerem Ausmaß werden daraus äthanolysierbare Seitenkettenstrukturen (β -Arylguaajacyläther) gebildet, die als Quelle der *Hibbertschen* Bausteine anzusehen sind. Da das kernnahe C-Atom des Coniferins bei Ein- und Abbau unverändert an dieser Stelle verbleibt, findet kein totaler Umbau der Seitenkette statt, der Phenylpropankörper des Coniferins stellt demnach im Intermediärstoffwechsel eine gewisse Endstufe dar. Dies und der Nachweis der Inaktivität der Zuckerfraktionen schließen eine Teilnahme am Kohlehydratstoffwechsel aus. Ob die verholzende Pflanze ihr Lignin über Coniferin als Zwischenprodukt aufbaut, ist durch diese Versuche noch nicht bewiesen. Ein der Pflanze zugeführtes Coniferin geht in polymere Körper über, die qualitativ dem Lignin ähnlich sind, in quantitativer Hinsicht jedoch die obgenannten Unterschiede aufweisen.

Experimenteller Teil

Ausgangsmaterial

Die Implantationen wurden in einem Bundesforst in Gugging bei Wien an mehrjährigen Fichten an 10 zweijährigen Seitentrieben durchgeführt. Die Rinde der Seitentriebe wurde U-förmig bis zum Cambium eingeschnitten, der Rindenlappen abgehoben und 2 bis 3 mg $3\text{-}^{14}\text{C}$ -Coniferin²⁰ ($1,35 \cdot 10^6$ Zerf./mg $\cdot$ min, $219,3 \mu\text{C/mMol}$) eingelegt. Die Implantationsstelle wurde mit Bast verbunden und mit Baumwachs verschmiert. Da ein quantitatives Einbringen der Substanz nicht möglich ist, kann ein exakter Wert der eingesetzten Aktivitätsmenge nicht angegeben werden; insgesamt wurden 25 mg Coniferin verwendet.

Die Ästchen verblieben 1 Monat am Baum. Nach dem Abschneiden wurden sie der Hälfte nach gespalten, je 6 Stdn. in Benzol-Aceton, Äthanol und Wasser extrahiert und an der Luft getrocknet. Die Lokalisierung der Aktivität erfolgte mittels Autoradiographie. Stücke von je 1 cm Länge wurden in einer Schlagkreuzmühle mit einem Sieb von 60 mesh gemahlen.

Äthanolyse

10,6 g Holzpulver wurden mit 70 ml 3%iger äthanol. Salzsäure 48 Stdn. im CO_2 -Strom unter Rückfluß und mechanischem Rühren zum Sieden erhitzt⁸. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und mit 100 ml absol. Äthanol gewaschen. Der bei 80° und 10 Torr getrocknete Rückstand („Holzrückstand“) wog 5,06 g. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck im CO_2 -Strom auf 50 ml eingengt und mit 400 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene „Äthanollignin“ wurde über ein Faltenfilter filtriert, in 50 ml Äthanol gelöst, neuerlich mit 400 ml Wasser versetzt und zentrifugiert. Der Rückstand (0,901 g) wurde wie „Holzrückstand“ getrocknet. Die vereinigten wäßr. Lösungen wurden 48 Stdn. mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und im CO_2 -Strom unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft. Die Ausbeute an „crude oil“ betrug 0,937 g.

²⁰ K. Kratzl und G. Billek, *Holzforsch.* **7**, 66 (1953).

Die wäBr. Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft und ergab als Rückstand 2,765 g eines grauen, größtenteils wasserlöslichen Pulvers, das im weiteren als „Zucker“ bezeichnet wird.

Das „crude oil“ wurde bei einem Druck von $5 \cdot 10^{-5}$ bei 100 bis 120° in einem Kugelrohr destilliert. Das Destillat („distillable oil“) fiel als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 0,531 g an.

Oxydation: 0,531 g „distillable oil“ wurden in 50 ml absol. Äthanol gest. mit 400 mg $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 100 ml Wasser gegossen und bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet. Nach kurzem Stehen wurde die Lösung erwärmt und vom schwarzen Eisenoxydhydrat-Niederschlag filtriert. Nach gründlichem Waschen des Niederschlages mit heißem Wasser wurde das Filtrat mit konz. Salzsäure auf ein pH von 1 gebracht. Die Lösung wurde 4 Stdn. mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und schonend abgedampft. Die Ausbeute an oxydiertem Öl betrug 279 mg.

Fällung des Vanilloylacetyls: 279 mg oxydiertes Öl wurden in 50 ml Wasser mit 1,5 g Natriumacetat, 100 mg Nickelchlorid und 100 mg Hydroxylaminchlorhydrat 24 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde filtriert und das Filtrat neuerlich mit den gleichen Mengen an Natriumacetat, Nickelchlorid und Hydroxylamin versetzt. Nach weiterem 24stünd. Erhitzen wurde abgesaugt, die beiden Niederschläge vereinigt und im Vak. bei Zimmertemp. getrocknet (52,6 mg) und die Aktivität gemessen.

Danach wurde dieses „Nickelsalz I“ in 37 ml 12 n H_2SO_4 24 Stdn. bei Zimmertemp. und 4 Stdn. bei 40° belassen, von geringen Verunreinigungen filtriert und 10 Stdn. mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherrückstand wurde erneut das Nickelsalz hergestellt, welches diesmal weitaus reiner, das heißt in einer hellroten Färbung anfiel. Ausbeute an „Nickelsalz II“: 35,7 mg.

Abbau: „Nickelsalz II“ wurde erneut mit Schwefelsäure gespalten und die so erhaltenen 20 mg Vanilloylacetyl mittels der nachfolgend beschriebenen Oxydation mit Perjodsäure abgebaut. Trotz der geringen Menge an Ausgangsmaterial waren die bei Vanillinsäure und p-Bromphenacyl ester erzielten Ausbeuten für eine Aktivitätsmessung durchaus ausreichend.

Aktivitätsmessungen: Für das Ausgangsmaterial Coniferin-(3- ^{14}C) sowie für „Holzrückstand“, „Äthanollignin“ und „distillable oil“ wurde die Methode der Naßoxydation und anschließender Messung des Bariumkarbonats in unendlich dicker Schicht²¹ herangezogen.

Um Verluste zu vermeiden, kam für die beiden Nickelsalze nur eine Messung der Substanz an sich in Frage. Die Blättchen wurden durch Sedimentation einer äther. Suspension in dem von Calvin²² angegebenen Gerät hergestellt. Hierfür mußte jedoch die Selbstabsorptionskurve des Nickelsalzes ermittelt werden. Die geringe Aktivität des angefallenen Nickelsalzes verhinderte die Aufnahme einer exakten Kurve an diesem selbst. Folglich wurde aus einem bereits früher beschriebenen Vanilloylacetyl-(3- ^{14}C)¹⁷ das Nickelsalz des Dioxims hergestellt. Aus diesem wurde dann

²¹ H. Schmid und K. Schmid, Helv. Chim. Acta **36**, 498 (1953); Herrn Prof. Dr. H. Schmid (Universität Zürich) sind wir für wertvolle Ratschläge auf dem Gebiete der Messung radioaktiver Verbindungen zu besonderem Dank verpflichtet.

²² M. Calvin, Isotopic Carbon, S. 118. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.

eine Selbstabsorptions-Korrekturkurve ermittelt. Sämtliche Messungen wurden unter Verwendung eines Endfenster-Zählrohres durchgeführt.

Für die Fraktion „Zucker“ käme auf Grund der vorhandenen Mengen eine Naßoxydation durchaus in Frage. Da jedoch in einem Vorversuch nach der direkten Plättchenmethode festgestellt werden konnte, daß diese inaktiv war, wurde auf eine genauere Aktivitätsbestimmung verzichtet.

Die im allgemeinen Teil dieser Arbeit angegebenen Meßwerte stellen den Durchschnitt aus bis zu 12 Messungen dar. Die Aktivitätsbestimmung der einzelnen Proben jeweils auf mindestens 10000 Impulse ausgezählt, so daß der statistische Fehler unter $\pm 1\%$ liegt.

Abbau des Vanilloylacetyls

Oxydation mit Perjodsäure

140 mg Vanilloylacetyl werden in 40 ml einer 0,5 n wäßr. Natriumbikarbonatlösung gelöst, mit 50 ml 0,1 n Natriumarsenitlösung und 7,5 ml einer 0,5 m Perjodsäurelösung versetzt und 40 Min. auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert, das ausgeschiedene Jod mit Natriumarsenitlösung reduziert und die Lösung einer Wasserdampfdestillation unterworfen (zirka 1 Std.).

Das Destillat wird mit 0,1 n NaOH titriert, am Wasserbad zur Trockene gedampft und der Rückstand in 2 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 0,1 g p-Bromphenacylbromid wird 1 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, heiß filtriert, das Filtrat auf die Hälfte eingengt und bis zur bleibenden Trübung mit Wasser versetzt. Nach guter Kühlung werden 78,5 mg (= 43%) p-Bromphenacylester der Essigsäure vom Schmp. 86° erhalten.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wird 36 Stdn. mit Äther extrahiert und die so erhaltene rohe Vanillinsäure durch Sublimation bei Normaldruck und 140° von einem geringen Anteil nicht umgesetzten Vanilloylacetyls befreit. Die Reinheitsprüfung erfolgt mittels Papierchromatographie. Ausbeute 30 mg (= 25%) vom Schmp. 209°.

Oxydation mit Natrium-m-nitrobenzolsulfonat

500 mg Vanilloylacetyl werden in 50 ml 2 n NaOH mit 2,5 g Natrium-m-nitrobenzolsulfonat 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Vanillin: Die Lösung wird auf pH 7 eingestellt, mit etwas Natriumbikarbonat gepuffert und mit Äther erschöpfend (24 Stdn.) extrahiert. Der nach Abdampfen erhaltene Rückstand wird in heißem Wasser gelöst, die Lösung mit 100 mg m-Nitrobenzhydrazid in wenig Wasser versetzt, mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuert und 24 Stdn. stehengelassen. Ausbeute: 60 mg (= 7%) Vanillin-m-nitrobenzhydrazon. Die weitere Reinigung erfolgt durch Spaltung des Hydrazons mit Quecksilber(II)-chlorid¹⁹ und erneutem Fällern als Hydrazon.

Die wäßr. Phase im Extraktor wird angesäuert und erneut mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Rückstand aus der äther. Lösung besteht vorwiegend aus Vanilloylameisensäure neben geringen Mengen Vanillinsäure. Rohausbeute 390 mg.

Vanilloylameisensäure: Durch mehrmaliges Umkristallisieren obigen Rückstandes aus Benzol wird diese Säure mit einem Schmp. von 132° rein erhalten und ist identisch mit einem nach McCarthy¹⁶ hergestellten Präparat.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Eine wäbr. Lösung von 390 mg des rohen Säuregemisches gibt nach Fällung mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin 650 mg (= 67%) Hydrazon vom Schmp. 223 bis 224°.

$C_{15}H_{12}O_8N_4$ (368,25). Ber. C 47,88, H 3,21.
Gef. C 47,89, 47,82, H 3,25, 3,41.

Dekarboxylierung: Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Vanilloylameisensäure spaltet beim Erhitzen auf seinen Schmp. CO_2 ab. Dieses wurde als Bariumkarbonat gemessen und war inaktiv.

Papierchromatographie: Für die Reinheitsprüfung der einzelnen Abbauprodukte sowie für die Ausarbeitung der Verfahren zur Spaltung bewährte sich eine aufsteigende Papierchromatographie unter Verwendung von Äthanol-Wasser-wäbr. Ammoniak (80:16:4) als Steigflüssigkeit. Sprühreagens: nach *Folin-Denis*²³. Bei Verwendung von S & S, 2043 b, fanden wir folgende R_f -Werte: Vanilloylameisensäure 0,26, Vanillinsäure 0,43, Vanillin 0,58 und Vanillylacetyl 0,64.

Oxydativer Abbau der Ligninpräparate

1 g „Holzrückstand“ (bei „Äthanollignin“ entsprechend weniger) und 2,5 g Natrium-m-nitrobenzolsulfonat werden in 60 ml 2 n NaOH in einem Edelstahldrehautoklav $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 165° erhitzt. Die erkaltete Lösung wird auf pH 7 eingestellt und der flockig ausfallende „polymere Phenolkörper“²⁴ abgesaugt. Nach der Trocknung wird dieser mit Äther, der für die nachfolgende Extraktion verwendet wird, ausgekocht.

Das Filtrat wird im Extraktor, nach Zusatz von Kaliumchlorid, um Schäumen zu unterdrücken, mit Äther erschöpfend extrahiert (24 bis 36 Stdn.), die Ätherlösung abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Wasser ausgekocht. Diese Vanillinlösung wird, wie oben beschrieben, mit m-Nitrobenzhydrazid gefällt und durch Spalten und erneutem Fällen¹⁹ bis zur konstanten spezifischen Aktivität gereinigt.

Die wäbr. Phase wird mit Salzsäure angesäuert und erneut mit Äther erschöpfend extrahiert. Die im Äther enthaltenen Säuren können durch mehrmaliges Digerieren mit heißem Benzol weiter aufgetrennt werden. Die Benzollösung enthält vorwiegend Vanillinsäure, die bei Normaldruck und 140° sublimiert. Der benzolunlösliche Anteil wird in Wasser gelöst und die darin enthaltene Oxalsäure mit Calciumchlorid gefällt.

Aktivitätsmessungen: Vanillin-m-nitrobenzhydrazon wurde jeweils auf Al-Plättchen in endlicher Schichtdicke gemessen, die wir durch Sedimentation einer wäbr. Suspension herstellten. Die Werte sind mittels einer Selbstabsorptionskurve²⁵, aufgenommen an einem synthetischen Präparat¹⁷, korrigiert worden. Die Vanillinsäure wurde direkt auf Al-Plättchen sublimiert, die Oxalsäure als Calciumoxalat in unendlich dicker Schicht gemessen.

Die Synthese der 5-Jod-vanillinsäure

5-Jod-vanillin nach Erdtman¹⁴ bzw. Raiford und Wells¹⁴

Acetyl-5-jod-vanillin: 4,3 g 5-Jod-vanillin werden mit 65 ml Essigsäureanhydrid und 30 ml Pyridin 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt.

²³ O. Folin und W. Denis, J. Biol. Chem. 12, 239 (1912).

²⁴ K. Kratzl und H. Silbernagel, Mitteilungen der Österr. Gesellschaft f. Holzforsch. 7, 71 (1955); 8, 9 (1956).

²⁵ G. Hofbauer, Dissertation Universität Wien (1957).

Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft und der Rückstand aus 30 ml Eisessig-Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausbeute: 4 g (= 80%) vom Schmp. $107^{\circ 14}$.

5-Jod-vanillinsäure: 4 g Acetyl-5-jod-vanillin werden in 40 ml Pyridin gelöst, auf 60° erwärmt und langsam mit 3 g Kaliumpermanganat in 20 ml heißem Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wird vom Braunstein abfiltriert, dieser mit Äthanol gewaschen und das Filtrat zur Entfernung des Pyridins einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Die wäßr. Lösung wird zur Spaltung der Acetylgruppe mit dem gleichen Volumen 1 n NaOH versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure werden 2 g roher Säure erhalten, die nach Umkristallisieren aus viel Wasser 1,3 g (= 55%) vom Schmp. 228° ergeben.

$C_8H_7O_4J$ (294,06). Ber. C 32,67, H 2,40.
Gef. C 32,88, 33,06, H 2,54, 2,49.

Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Kissler und Herrn G. Linhardt † (Hochschule für Bodenkultur, Wien) für die Durchführung der Implantationen und Diskussion botanischer Fragen. Die Österr. Gesellschaft für Holzforschung unterstützte diese Arbeiten in großzügiger Weise, wofür hier bestens gedankt sei.

Zur Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone*

Von

G. Billek und E. F. Herrmann

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Juni 1957)

Die Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone wurde verbessert, indem die entsprechenden Säurechloride aus den Natriumsalzen niederer Fettsäuren mit Oxalylchlorid hergestellt und ohne Isolierung für die nachfolgende Acylierung nach *Friedel-Crafts* eingesetzt werden.

Die Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone nach *Friedel-Crafts* verursacht besonders bei niederen aliphatischen Resten beträchtliche apparative Schwierigkeiten. Die entsprechenden Säuren werden fast ausschließlich durch Carbonisierung metallorganischer Verbindungen hergestellt und als Alkali- oder Silbersalze isoliert. Es fehlte daher nicht an Versuchen, die besonders flüchtigen Zwischenstufen zu umgehen und direkt die Salze für weitere Umsetzungen zu verwenden. So wurde aus Natriumacetat-(1-¹³C) mittels p-Toluolsulfosäurechlorid das markierte Essigsäureanhydrid und aus diesem Acetophenon-(Carbonyl-¹³C) hergestellt¹, wobei jedoch die Gesamtausbeute 43% nicht übersteigt. Von Essigsäure-(1-¹⁴C) ausgehend konnte wohl eine Ausbeute von 79% erzielt werden, doch war hier die Herstellung der wasserfreien Essigsäure durch fraktionierte Destillation mit Benzol nur in der für Synthesen mit radioaktiven Isotopen sehr großen Ansatzmenge von 50 mMol möglich und erforderte überdies beträchtlichen apparativen Aufwand². In Anbetracht dieser Schwierigkeiten wurden neue Methoden

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ E. M. Shantz und D. Rittenberg, J. Amer. Chem. Soc. 68, 2109 (1946).

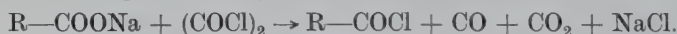
² M. Calvin, Isotopic Carbon, S. 201. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.

ausgearbeitet (eine Malonestersynthese³ sowie eine Umsetzung von Acetylchlorid mit Diphenylcadmium⁴), die jedoch keine wesentlichen Verbesserungen brachten.

Es ist bekannt, daß sich auch Alkalisalze der Fettsäuren für eine Acylierung des Aromaten einsetzen lassen, sofern ein genügend großer Überschuß an Aluminiumchlorid verwendet und die Reaktionszeit verlängert wird. *Speer* und *Jeanes*⁵ untersuchten in einer ohne experimentellen Angaben veröffentlichten Arbeit⁶ die Möglichkeiten, die Synthese nach *Friedel-Crafts* in Anwendung auf markierte Verbindungen zu vereinfachen. Durch Verwendung von Kaliumacetat und Kaliumpropionat gelang es, Acetophenon bzw. Propiophenon in Ausbeuten von 88% bzw. 78% herzustellen. Wie eigene Versuche ergaben, ist diese Methode jedoch nicht allgemein anwendbar und versagt völlig bei Aromaten mit freien phenolischen Hydroxylgruppen.

Im Rahmen von Untersuchungen über die Biogenese des Lignins haben wir die sogenannten „*Hibbertschen Bausteine*“ in markierter Form hergestellt⁷. Es sind dies monomere Arylpropanketone und -ketole, die nach einer Äthanolyse des Holzes anfallen. Zur Synthese des Propionguajakons wurde ein neuartiges Verfahren herangezogen, das, wie nachfolgende Untersuchungen ergaben, für die Herstellung carbonylmarkierter Ketone von allgemeiner Bedeutung zu sein scheint.

Nach *Adams*⁸ können Säurechloride aus den entsprechenden Salzen durch Einwirkung von Oxalylchlorid hergestellt werden:



Da sämtliche Nebenprodukte eine *Friedel-Crafts*-Reaktion nicht stören, kann die Umsetzung bereits in dem zur nachfolgenden Acylierung verwendeten Reaktionspartner bzw. Lösungsmittel durchgeführt werden. Für Phenylalkylketone (Methode A) werden Benzol oder dessen Homologe eingesetzt. Für substituierte Ketone, bei denen der aromatische Reaktionspartner erst später zugefügt wird, eignet sich Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel (Methode B). Oxalylchlorid wird mit kleinem Überschuß angewendet, da die einsetzende Gasentwicklung geringe Verluste verursacht. Ein großer Überschuß ist zu vermeiden, da nach *Staudinger*

³ *M. Calvin*, Isotopic Carbon, S. 200. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.

⁴ *J. D. Roberts*, Referat: Nucleonics 7, Nr. 4, 45 (1950).

⁵ *R. J. Speer* und *J. K. Jeanes*, J. Amer. Chem. Soc. 74, 2443 (1952).

⁶ Herrn Prof. Dr. *F. Weygand* (Techn. Universität Berlin-Charlottenburg) danken wir herzlich für die Überlassung der „Contribution from the Radiochemical Division, Texas Research Foundation“ [*R. J. Speer* und *J. K. Jeanes* (1951)].

⁷ *K. Kratzl*, *G. Billek*, *A. Graf* und *W. Schweers*, Mh. Chem. 87, 60 (1956).

⁸ *R. Adams* und *L. H. Ulich*, J. Amer. Chem. Soc. 42, 599 (1920).

⁹ *H. Staudinger*, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3558 (1908).

Oxalylchlorid mit Aluminiumchlorid zur Bildung von Phosgen führt. Bei Anwesenheit von Benzol (A) würde somit Benzophenon als Nebenprodukt gebildet werden. Bei Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel (B) stört ein Überschuß an Oxalylchlorid weniger, da hier das gebildete Phosgen entweicht, bevor der zweite Reaktionspartner zugesetzt wird. Die Anwendbarkeit dieser Methode wurde bei einer Reihe von Verbindungen untersucht; die erzielten Ausbeuten sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte durch Fällung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nach einer eigens für wasserunlösliche Ketone ausgearbeiteten Vorschrift¹⁰. Eine Reihe von Ketonen mit freien phenolischen Hydroxylgruppen wird vorteilhafter durch *Friessche* Verschiebung hergestellt. Die Phenolester lassen sich ebenfalls aus den Natriumsalzen nach dem Oxalylchloridverfahren darstellen (Methode C).

Tabelle 1

	Methode	% Ausbeute
Acetophenon	A	85
4-Methyl-acetophenon	A	85
Propiophenon	A	76
Butyrophenon	A	85
4-Hydroxy-acetophenon ...	B	37
4-Hydroxy-propiophenon ..	B	65
Propioguajakon:	B	70
Phenylpropionsäureester ...	C	56
Phenylbuttersäureester	C	50

Weitere Versuche ergaben die Anwendbarkeit der Oxalylchloridumsetzung auch bei höheren Fettsäuren sowie bei Phenylfettsäuren (Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure für Synthesen des Indanon und Tetralon); die entsprechenden Säuren sind jedoch bereits wenig flüchtig und daher einfach zu verarbeiten, so daß die Anwendung von Oxalylchlorid hier keine weiteren Vorteile bringt.

Experimenteller Teil

Methode A: Eine Schliffeprouvette wird mit 10 mMol trockenem Natrium-salz der Carbonsäure und 50 mMol des entsprechenden aromatischen Kohlenwasserstoffes beschickt und mit einem *Dimroth*-Kühler versehen. Zur rascheren Homogenisierung bewährte sich ein magnetischer Rührer. Man kühlt auf -10° und läßt 11 mMol frisch destilliertes Oxalylchlorid durch einen Trichter (kapillar verjüngte Eprouvette), dessen Rohr durch den Kühler bis in die Schliffeprouvette reicht, rasch einfließen. Dann entfernt man die Kühlmischung, erwärmt in einem Bad langsam auf 70° und hält

¹⁰ H. A. Iddles, A. W. Low, B. D. Rosen und R. T. Hart, Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed. 11, 102 (1939).

das Gemisch 1 Std. auf dieser Temp. Nach neuerlichem Kühlen auf -10° werden 40 mMol Aluminiumchlorid rasch eingetragen. Nachdem die anfangs heftige Reaktion abgeklungen ist, erwärmt man das Bad wieder langsam und hält es 1 Std. auf 70° .

Das erhaltene Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Verwendet man Äther als Extraktionsmittel, tritt keine Emulsionsbildung auf.

Methode B: In der vorstehend beschriebenen Apparatur werden 10 mMol Natriumsalz der Carbonsäure in 2 bis 4 ml trockenem Schwefelkohlenstoff suspendiert und wie oben mit 11 mMol Oxalylchlorid umgesetzt. Nach dem Eintragen von 40 mMol Aluminiumchlorid erwärmt man kurz und rührt bis zur völligen Durchmischung. Bei extrem kleinen Ansätzen kann auf magnetische Rührung verzichtet werden: es genügt kurzes Aufsieden. Man kühlt neuerlich und läßt eine Lösung des entsprechenden Phenols (15 mMol) in 3 bis 8 ml CS_2 einfließen. Danach wird wie unter A verfahren.

Methode C: 10 mMol Natriumsalz der Carbonsäure werden in 2 ml Xylol mit 11 mMol Oxalylchlorid wie oben umgesetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung fügt man 12 mMol des entsprechenden Phenols hinzu. Reaktionszeit und Temperatur der anschließenden Veresterung werden in Anlehnung an die üblichen Verfahren der Umsetzung von Phenolen mit Säurechloriden gewählt.

Herrn Prof. Dr. K. Kratzl danken wir für sein stetes Interesse und wertvolle Diskussion.

Der Österreichischen Gesellschaft für Holzforschung gilt unser Dank für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Das Zustandsdiagramm des Systems Aluminiumoxyd/Wasser*

Von

K. Torkar und H. Worel

Aus den Instituten für Anorganische und Physikalische Chemie
der Technischen Hochschule Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 25. Juni 1957)

Ausgehend von thermochemischen Daten wurde das Zustandsdiagramm des Systems Aluminiumoxy-Wasser berechnet. Durch den Vergleich mit Bildungsreaktionen von Aluminiumhydroxyden wurde Übereinstimmung mit der experimentellen Erfahrung festgestellt. Ausgehend von diesem Gleichgewichtsdiagramm ergaben kinetische Überlegungen, daß man zur Erklärung des Auftretens von Böhmit bei der Zersetzung von grobteiligen Trihydroxyden die bisher angenommene Theorie des „inneren Autoklaven“ nicht heranzuziehen braucht, sondern daß unmittelbar aus dem Diagramm unter Berücksichtigung der verschiedenen Aktivierungsenergien und deren Veränderungen beim Entwässern von grobteiligem Trihydroxyd die Bildung von Böhmit und beim Entwässern von feinteiligem Trihydroxyd die Bildung von Gamma-Oxyden folgt.

Durch eine Reihe von Arbeiten¹⁻²⁴ sind in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Aluminiumhydroxyde und ihrer Abbauprodukte bei

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ H. C. Stumpf, A. S. Russel, J. W. Newsome und C. M. Tucker, Ind. Eng. Chem. **42**, 1398 (1950).

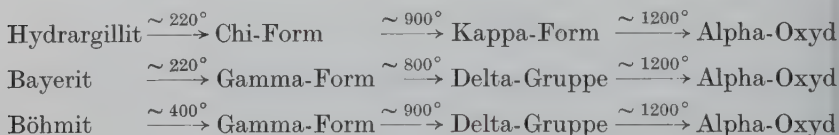
² A. S. Russel, Techn. Paper No. 10, Alumina Properties, Aluminium Company of America (Alcoa), Pittsburgh. 1953.

³ H. P. Rooksby, X-Ray Identification and Crystal Structure of Clay Minerals. The Mineralogical Society British Museum, London SW 7, Edited by Brindley G. W. 1951.

⁴ R. A. van Nordstrand, W. P. Hettinger und C. D. Keith, Nature **177**, 713 (1956).

der thermischen Entwässerung wieder neue Probleme in den Vordergrund des Interesses gerückt, obwohl bis zu diesem Zeitpunkt dieses Gebiet vor allem durch die Arbeiten von *G. F. Hüttig* und *R. Fricke*²⁵ im großen und ganzen abgeschlossen zu sein schien.

Eines dieser neuerdings wieder aufgeworfenen Probleme ist die Frage nach den Abbauprodukten bei der thermischen Entwässerung des Aluminiumhydroxyde unter Berücksichtigung der Teilchengrößenabhängigkeit und die Frage nach der Beschaffenheit und Struktur der im ehemaligen Gamma-Aluminiumoxyd-Gebiet (nach *F. Haber*²⁶) auftretenden Abbauprodukte. Man neigt jetzt zur Ansicht, daß beim thermischen Abbau *sehr feiner* Hydroxydteilchen nachstehende Abbaufolgen auftreten:



Man unterscheidet demnach im alten Gamma-Gebiet Nieder-temperaturformen (Chi-Form und Gamma-Form) und Hochtemperatur-

⁵ *K. B. Day* und *V. J. Hill*, *J. Physic. Chem.* **57**, 946 (1953).

⁶ *M. H. Jellinek* und *J. Fankuchen*, *Ind. Eng. Chem.* **41**, 2259 (1949).

⁷ *J. H. de Boer*, *J. M. H. Fortuin* und *J. J. Steggerda*, *Proc. Kon. Nederl. Akad. Wetensch., Ser. B* **57**, 170 (1954).

⁸ *J. H. de Boer*, *J. M. H. Fortuin* und *J. J. Steggerda*, *Proc. Kon. Nederl. Akad. Wetensch., Ser. B* **57**, 434 (1954).

⁹ *O. Glemser* und *G. Rieck*, *Angew. Chem.* **68**, 182 (1956).

¹⁰ *H. Wiele*, *Angew. Chem.* **67**, 126 (1955).

¹¹ *W. Hüttig* und *H. Ginsberg*, *Z. anorg. Chem.* **278**, 93 (1955).

¹² *H. Ginsberg* und *M. Köster*, *Z. anorg. Chem.* **271**, 41 (1952).

¹³ *O. Glemser* und *G. Rieck*, *Angew. Chem.* **67**, 652 (1955).

¹⁴ *K. Sasvári* und *A. Hegedüs*, *Magyar Kémiai Folyóirat* **60**, 333 (1955).

¹⁵ *J. H. de Boer* und *G. M. H. Houben*, *Proceedings of the International Symposium on the Reactivity of Solids*, S. 237. Gothenburg. 1952.

¹⁶ *H. Thibon*, *J. Charrier* und *R. Tertian*, *Bull. soc. chim. France* **18**, 384 (1951).

¹⁷ *M. Prettre*, *B. Imelik*, *L. Blanchin* und *M. Petitjean*, *Angew. Chem.* **65**, 594 (1953).

¹⁸ *D. Papee* und *R. Tertian*, *Bull. soc. chim. France* **22**, 983 (1955).

¹⁹ *D. Papee*, *C. r. acad. sci., Paris* **235**, 952 (1952).

²⁰ *D. Papee*, *C. r. acad. sci., Paris* **235**, 2536 (1952).

²¹ *B. Imelik*, *C. r. acad. sci., Paris* **233**, 1284 (1951).

²² *D. Papee* und *R. Tertian*, *C. r. acad. sci., Paris* **235**, 1668 (1953).

²³ *R. Tertian* und *D. Papee*, *C. r. acad. sci., Paris* **236**, 1565, 1668 (1953).

²⁴ *Ch. Alexanian*, *C. r. acad. sci., Paris* **241**, 46 (1955).

²⁵ *R. Fricke* und *G. F. Hüttig*, *Hydroxyde und Oxyhydrate*. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft. 1937.

²⁶ *F. Haber*, *Naturwiss.* **13**, 1007 (1925).

formen (Kappa-Form und Delta-Gruppe). Die Bezeichnung „Gruppe“ wurde gewählt, weil es derzeit noch nicht sicher ist, ob innerhalb einer solchen Gruppe nur eine oder mehrere definierte, allerdings sehr ähnliche Phasen existent sind. Von „Formen“ spricht man deshalb, weil es sich nicht um echte Oxyde, sondern im Sinne von *O. Glemser*⁹ eigentlich um Oxyde mit Hydroxylgruppen (Oxydhydroxyde) handelt. Da wir bei den späteren Berechnungen diese Differenzierung nicht berücksichtigen können, sprechen wir hier im Sinne von *Haber* weiterhin allgemein von Gamma-Oxyden.

Bei zunehmender Korngröße der Aluminium-Trihydroxyde tritt immer mehr die Umwandlung zu Böhmit und seine sich daran anschließenden Abbaufolgen als paralleler Reaktionsweg auf, welcher auf das Auftreten einer sogenannten „inneren Autoklavenwirkung“ bei den großen Teilchen zurückgeführt wird.

Eine zweite Gruppe von Forschern beschäftigt sich neuerlich mit den Fragen eines Zustandsdiagramms bei dem System Aluminiumoxyd-Wasser. Dazu gehören besonders *G. Ervin* und *E. F. Osborne*²⁷ sowie *A. W. Laubengayer* und *R. S. Weisz*²⁸, die versucht haben, dieses Diagramm auf Grund experimenteller Erkenntnisse aufzustellen, wobei sie besonders das Gebiet höherer Drucke untersuchten. Sie verwendeten dabei als Ausgangsmaterial in der Hauptsache Aluminiumhydroxyd-Gele und Gamma-Oxyde, die sie im Autoklaven mit oder ohne Impfung behandelten und stellten die Reaktionsprodukte fest bzw. sehr oft nur die Tendenz einer Umwandlungsrichtung. Das nach diesen Ergebnissen aufgestellte Diagramm von *Osborne* ist in Abb. 1 wiedergegeben.

Dazu ist zu bemerken, daß dieses Diagramm kein Zustandsdiagramm im üblichen Sinne sein kann, da die Zustände immer nur von einer Seite, und zwar von der wasserreichen oder ungeordneten (aktiven), erreicht wurden, wodurch das Charakteristikum eines Gleichgewichtes fehlt.

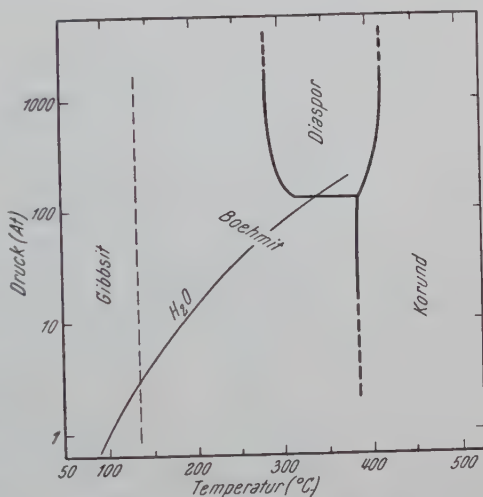


Abb. 1. Das Osbornesche Diagramm

²⁷ *G. Ervin jr.* und *E. F. Osborne*, *J. Geol.* **59**, 381 (1950).

²⁸ *A. W. Laubengayer* und *R. S. Weisz*, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 247 (1943).

Das *Osbornesche* Diagramm ist daher kein Gleichgewichtsdiagramm, sondern ein Schaubild, aus dem man die Reaktionsprodukte ablesen kann, die bei der Behandlung eines Geles oder Gamma-Oxydes unter bestimmten Druck- und Temperaturbedingungen entstehen.

Andererseits ist es aber ebenso unmöglich, aus Zersetzungsversuchen (thermischer Abbau) von Hydroxyden Rückschlüsse auf ein Gleichgewichtsdiagramm zu ziehen, da die Zersetzungstemperaturen im wesentlichen durch die Kinetik der Reaktion (Aktivierungsenergie) bestimmt werden.

Ein Zustandsdiagramm — also eine Aussage, in welchem Druck- und Temperaturgebiet die einzelnen Verbindungen thermodynamisch stabil sind — kann unserer Meinung nach nur durch Berechnung, ausgehend von thermochemischen Daten erhalten werden. Auch wenn wir wissen, daß in der Praxis die Reaktionen nicht oder nicht immer reversibel verlaufen, so gibt uns das auf Grund von Berechnungen unter der Annahme des Vorliegens echter Gleichgewichte aufgestellte Diagramm doch eine wertvolle Grundlage für weitere Überlegungen. Unter diesem Gesichtspunkt haben wir die folgenden Berechnungen durchgeführt.

Für die Rechnungen wurden die folgenden Werte des Bureau of Standards, zitiert bei *K. Kelley*²⁹, verwendet:

	Normalbildungs- enthalpie kcal/Mol	Normalentropie Cl/Mol	Molwärme C_p bei 298° K cal/Grad Mol
Hydrargillit ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$)	— 613,7	33,51	44,49
Böhmrit ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	— 471,00	23,15	31,37
Gamma- Al_2O_3	— 384,84	11,0*	18,88**
Wasserdampf	— 57,84	45,13	8,00

Für Bayerit waren keine Werte bekannt. Nach den Untersuchungen von *R. Fricke*³⁰ unterscheidet sich der Energieinhalt von Bayerit nur

²⁹ *K. Kelley*, Contributions to the Data on Theoretical Metallurgy. X. High-Temperature Heat Content, Heat Capacity and Entropy Data for Inorganic Compounds. U. S. Department of Interior, Bureau of Mines Bulletin 476 (1949).

* Dieser Wert wurde angenommen aus der Überlegung, daß die Entropie für das Gamma-Oxyd nicht größer sein kann als die des Alpha-Oxydes (aus der Umwandlung Gamma $\rightarrow$ Alpha folgend), aber aus Analogieschlüssen auch nicht sehr viel kleiner als diese sein wird. Ein etwaiger Fehler dieses Wertes — sowie der anderen Entropiewerte — beeinflusst die Gleichgewichtslage bei mittleren Temperaturen nur wenig, da bei der Reaktionsentropie der Entropiewert des Wasserdampfes überwiegt.

** Es wurde hier der Wert für Alpha angenommen. Er spielt für den Kurvenverlauf in mittleren Temperaturgebieten fast keine Rolle.

³⁰ *R. Fricke* und *B. Wulthorst*, Z. anorg. Chem. **205**, 131 (1932).

wenig von dem des Hydrargillits, so daß man für orientierende Zwecke hier unter Hydrargillit allgemein ein Trihydroxyd verstehen kann. Diaspor wurde in diesem Diagramm nicht berücksichtigt. Die unsichersten Werte der obigen Tabelle sind diejenigen von Gamma-Oxyd, da es in verschiedenen Aktivitätsgraden vorliegen kann und schwer zu definieren ist.

Da bei allen Zersetzungsreaktionen zunächst Gamma-Oxyd entsteht, muß mit diesen Werten gerechnet werden, auch wenn Gamma-Oxyd

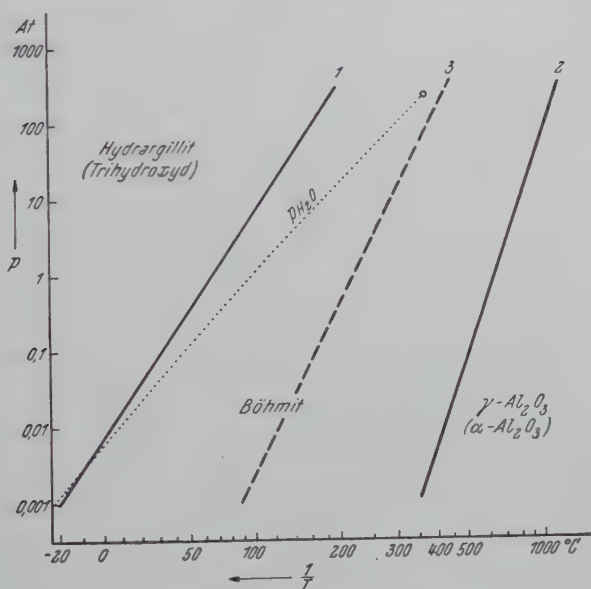
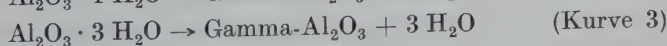
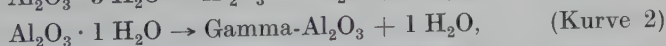
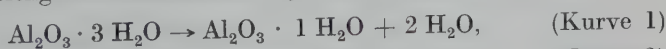


Abb. 2. Das berechnete Diagramm

bei allen Temperaturen instabil ist und in das Alpha-Oxyd übergehen sollte. Die Gleichgewichtskonstante K_p für die drei Reaktionen



wurde nach der zweiten Ulich'schen Näherung

$$\ln K_p = -\frac{\Delta H}{R \cdot T} + \frac{\Delta S}{R} + \frac{\overline{\Delta C_p} \cdot f(T)}{R}$$

berechnet. Die daraus berechneten Dampfdrucke sind in Abb. 2 eingezeichnet. Die Kurven sind bei den gewählten Koordinatenmaßstäben

praktisch geradlinig. Für Temperaturen über 400° C sind die Kurven infolge des Fehlens von genaueren Werten unsicher.

Bei Umwandlungen fester Stoffe und besonders bei der Reaktion $(A B)_{\text{starr}} \rightarrow A_{\text{starr}} + B_{\text{gasf.}}$ weiß man vor allem durch die Arbeiten von G. F. Hüttig^{31, 32}, daß der entstehende Stoff A_{starr} oft sehr stark mit Gitterbaufehlern usw. behaftet und somit aktiv ist, das heißt, einen größeren Energieinhalt als im stabilen Zustande hat. Nimmt nun ein aktiver Stoff an einem Gleichgewicht teil, so muß der Mehrgehalt an Energie berücksichtigt werden, und zwar in unserem Falle dadurch, daß man die Bildungsenthalpie um diesen Mehrbetrag verkleinert. Geringe Änderungen der Bildungsenthalpie bewirken aber bereits bemerkenswerte Verschiebungen der Dampfdruckkurven, welcher Umstand bei der Diskussion unseres Diagrammes besonders zu berücksichtigen ist. Ist bei der Reaktion Hydrargillit $\rightarrow$ Böhmit + Wasser der Böhmit aktiv, so verschiebt sich die Dampfdruckkurve stark nach rechts, ist der Hydrargillit aktiv, erfolgt die Verschiebung nach links. Analoges gilt für die übrigen Reaktionen. Bei Annahme eines zum Beispiel um 1% größeren Energieinhaltes würden bei den vorliegenden Reaktionen diese Verschiebungen etwa 50 bis 100° ausmachen.

Diskussion des Diagrammes

Das Auffallendste in dem Diagramm, das im Gebiet höherer Temperaturen und höherer Drucke keinen Anspruch auf Genauigkeit mehr erheben kann und dort nur mehr orientierenden Charakter hat, ist die Feststellung, daß das Existenzgebiet des Hydrargillits oder allgemein der Trihydroxyde bei relativ tiefen Temperaturen liegt, und zwar bei Temperaturen, die dem mit Zersetzungsreaktionen der Aluminiumhydroxyde vertrauten Chemiker als viel zu tief erscheinen mögen. Die zweite Feststellung ist die, daß wir uns von Zimmertemperatur an oder wenig darüber bis zu mittleren Temperaturen im Existenzgebiet des Böhmits befinden (zwischen Kurve 1 und 2), welche Feststellung besonders für die Theorie des „inneren Autoklaven“ interessant ist.

Zur ersten Feststellung möchten wir anführen, daß die Zersetzungsreaktionen der Hydroxyde zunächst in keinem Zusammenhang mit dem Gleichgewichtsdiagramm stehen, sondern kinetisch zu behandeln sind. Wenn wir das Diagramm an Beispielen der Praxis erproben wollen, dann müssen wir Bildungsreaktionen heranziehen, die den von der Berechnung aus gestellten Bedingungen eher entsprechen.

³¹ G. F. Hüttig und A. Zörner, Z. anorg. Chem. **184**, 180 (1929).

³² G. F. Hüttig, Handbuch der Katalyse, Bd. VI. Wien: Springer-Verlag. 1943.

A. Bildungsreaktionen

Darunter wollen wir hier Reaktionen verstehen, die zur Bildung von Aluminiumhydroxyden oder -oxyden führen, wobei von anderen Aluminiumverbindungen ausgegangen werden soll. Wenn zum Beispiel bei der Hydrolyse von Aluminiumäthylat ein Hydroxyd entsteht, so ist es wahrscheinlich, daß dabei dasjenige entsteht, das unter den gewählten Bedingungen das thermodynamisch stabilste ist. Wenn auch bei diesen Reaktionen die *Ostwaldsche* Stufenregel die Verhältnisse etwas verschleiern kann, so haben wir doch dabei den Vorteil, daß die Aktivierungsenergien dieser Vorgänge im Gegensatz zum thermischen Abbau der Hydroxyde hier keine Rolle spielen.

a) Die Reaktion: Aluminium + Wasser gibt Aluminiumhydroxyd

Diese Reaktion kann so durchgeführt werden, daß man ein mit Quecksilber oder Quecksilberchlorid aktiviertes Aluminium mit Wasser reagieren läßt. Dabei entstehen zwar mit Quecksilber verunreinigte Hydroxyde, aber der Vergleich mit dem Diagramm zeigt gute Übereinstimmung, denn es entsteht bei Zimmertemperatur Bayerit (und nach *Fricke*²⁵ bei langer Lagerung unter Wasser Hydrargillit), bei merklich erhöhter Temperatur und besonders bei 100° aber bereits Böhmit.

Eine andere Art der Ausführung dieser Reaktion ist die Behandlung von Aluminium ohne Aktivator mit Wasser im Autoklaven bei Temperaturen von oberhalb 200° C³³. Dabei erhält man in Übereinstimmung mit dem Diagramm immer Böhmit.

b) Hydrolyse von Al-Verbindungen, besonders Alkoholate

Diese Reaktion führt zum Beispiel bei Aluminiumäthylat³⁴ zwischen 0 bis 20° C immer zu Bayerit, zwischen 20 und 70° C entsteht daneben auch Böhmit, der sich allmählich in Bayerit umwandelt und über 70° C entsteht bei der Hydrolyse nur mehr Böhmit.

c) Elektrolyse von Wasser mit Aluminiumelektroden

Bei dieser Reaktion wird intermediär an der Kathode zunächst Aluminiumhydrid gebildet, das sich mit Wasser sofort zu Hydroxyd umsetzt. Auch bei dieser Reaktion entsteht bei Zimmertemperatur Bayerit oder ein Gel, bei Temperaturen über 50° C aber Böhmit³⁵.

Alle diese Bildungsreaktionen beweisen eindeutig, daß das Existenzgebiet des Böhmits tatsächlich bis in die Nähe der Zimmertemperatur reicht.

³³ U. S. Pat. 2758011 vom 7. 8. 1956.

³⁴ Brit. Pat. 760081 vom 31. 10. 1956.

²⁵ V. Kohlschütter, Helv. Chim. Acta 14, 14 (1931).

B. Zersetzungsreaktionen

Hier spielen, wie schon erwähnt, die Fragen des Energieinhaltes der entstehenden Phasen (aktive Zustände) und der Aktivierungsenergien die entscheidende Rolle. Trotzdem können wir einige qualitative Überlegungen an das Diagramm anschließen.

a) Die Umwandlung: *Trihydroxyd* $\rightarrow$ *Böhmit*

Sie geht im allgemeinen bei rund 200°C vor sich. Die Aktivierungsenergie dieser Reaktion scheint demnach ziemlich hoch zu sein. Erwähnen wir hier noch, daß bei der Trocknung von feuchtem Bayerit (also Bedingungen, die dem Gleichgewichtsdiagramm mehr entsprechen) bereits bei 110°C etwas Böhmit entstehen kann.

b) Die Umwandlung: *Böhmit* $\rightarrow$ *Gamma-Oxyd*

Sie geht im allgemeinen in der Gegend von 400° vor sich. Es handelt sich jedoch dabei meist um Böhmit, die durch Zersetzung von Trihydroxyden entstanden und dementsprechend aktiv sind. Dadurch verschiebt sich die Dampfdruckkurve entsprechend unserer vorher gemachten Bemerkung nach links. Im Autoklaven hergestellte und stabile Böhmit (1,0 Mole Wasser!) zersetzen sich erst bei rund 460°C . Die Aktivierungsenergie dieser Reaktion scheint demnach klein zu sein.

c) Die Umwandlung: *Trihydroxyd* $\rightarrow$ *Gamma-Oxyd*

Die Affinität dieser Reaktion ist bei allen Temperaturen kleiner als diejenige der Umwandlung zum Böhmit. Böhmit ist also bei den mittleren Temperaturen die stabile Phase. Ist aber die Umwandlung vom Trihydroxyd zum Böhmit durch irgendwelche Gründe gehemmt, so könnte eine Umwandlung von Trihydroxyd zum Gamma-Oxyd rechts von der Kurve 3 des Diagrammes stattfinden. Das so gebildete Gamma-Oxyd müßte sich zwar wieder zu Böhmit bewässern, aber bei den üblichen Zersetzungsreaktionen ist das dafür notwendige Wasser meist nicht vorhanden.

d) Die Theorie des „inneren Autoklaven“

Die Theorie des inneren Autoklaven besagt, daß der normale Weg des thermischen Abbaues eines Trihydroxyds derjenige zum Gamma-Oxyd ist. Er tritt bei sehr feinteiligen Trihydroxydpulvern ein. Bei großen Pulverteilen tritt zunächst auch eine geringfügige Zersetzung zum Gamma-Oxyd ein, aber das dabei entstehende Wasser staut sich im Inneren des Kornes durch eine zu kleine Diffusionsmöglichkeit nach außen und erzeugt dadurch einen Überdruck, wodurch — genau wie bei den Reaktionen in einem Autoklaven — die Bedingungen zur Ent-

stehung von Böhmit gegeben sind. Dadurch tritt bei der Entwässerung grober Trihydroxyde in der Hauptsache Böhmit auf.

Dieser Theorie des inneren Autoklaven ist entgegenzuhalten, daß nach Lage des Zustandsdiagrammes gar kein Grund besteht, solche Annahmen für die Bildung des Böhmites ins Treffen zu führen. Nach dem Diagramm ist ja die Umwandlung zum Böhmit, als der in diesem Bereich stabilen Phase, der „normale“ Weg. Es bleibt lediglich zu erklären, warum man, ausgehend von einem sehr feinteiligen Trihydroxyd, ein Gamma-Oxyd erhält. Zur Erklärung dieser Tatsache bieten sich die verschiedenen Aktivierungsenergien an.

Wie schon erwähnt, muß die Aktivierungsenergie der Umwandlung Trihydroxyd $\rightarrow$ Böhmit verhältnismäßig groß sein, jedenfalls viel größer als die Aktivierungsenergie der Umwandlung Trihydroxyd $\rightarrow$ Gamma-Oxyd, denn beide Reaktionen gehen in der Gegend von 200° vor sich, also ist der experimentell gefundene Umwandlungspunkt sehr viel weiter von dem theoretischen Umwandlungspunkt Trihydroxyd $\rightarrow$ Böhmit als vom theoretischen Umwandlungspunkt Trihydroxyd $\rightarrow$ Gamma-Oxyd entfernt. Die Aktivierungsenergien liegen so, daß kleinere Änderungen bereits eine Umkehrung der Reaktionsabläufe bewirken können. Im normalen Fall, also bei Vorliegen eines grobkörnigen und dementsprechend stabilen Trihydroxydes liegt das Verhältnis der Aktivierungsenergien derart, daß zuerst die Reaktion Trihydroxyd $\rightarrow$ Böhmit abläuft. Ein feinteiliges Trihydroxyd ist aber durch die große Oberfläche und andere Störungen, wie sie bei sehr feindispersen Pulvern immer vorhanden sind, aktiviert und hat demnach einen Mehrgehalt an Energie. Dieser Mehrgehalt an Energie bewirkt aber eine Herabsetzung der Aktivierungsenergien für beide Reaktionswege um einen bestimmten Betrag. Diese Herabsetzung wirkt sich bei der relativ hohen Aktivierungsenergie des Vorganges Trihydroxyd $\rightarrow$ Böhmit nur wenig aus, aber um so stärker bei der dagegen kleinen Aktivierungsenergie des Vorganges Trihydroxyd $\rightarrow$ Gamma-Oxyd. Dadurch werden die Verhältnisse umgedreht: die Reaktion Trihydroxyd $\rightarrow$ Böhmit ist durch die nach wie vor noch große Aktivierungsenergie gleich stark gehemmt wie früher, aber für die Reaktion Trihydroxyd $\rightarrow$ Gamma ist die Aktivierungsenergie jetzt wesentlich kleiner wie früher, somit bildet sich als Abbauprodukt ein Gamma-Oxyd. Der Böhmit wäre wohl die stabile Phase, aber er kann sich infolge seiner zu großen Aktivierungsenergie der Zersetzungsreaktion Trihydroxyd $\rightarrow$ Böhmit nicht bilden. Das bei diesem Vorgang gebildete Gamma-Oxyd hätte wohl nach dem Diagramm die Verpflichtung, sich zum Böhmit wiederzubewässern, aber bei den normalen Abbaureaktionen ist in der Praxis das dafür notwendige Wasser nicht vorhanden.

Diese geschilderte Auffassung ist unserer Meinung nach naheliegender und mit dem Zustandsdiagramm besser im Einklang als die Autoklaven-

theorie und erklärt ebenfalls das Auftreten von Gamma-Oxyd bei der Zersetzung feinteiliger Trihydroxyde. Die Tatsache, daß bei Schichtenanalysen im Inneren des Kornes Böhmit, an den Außenbezirken aber Gamma-Oxyd gefunden wurde, ist mit unserer Auffassung genau so verträglich wie mit der Autoklaventheorie, denn im Inneren eines Kornes haben wir stabiles Trihydroxyd, welches sich im „normalen“ Weg zum Böhmit umsetzt, während die Außenbezirke immer aktiver und energiereicher sind (vgl. den Oberflächenraum nach *G. F. Hüttig*³⁶) und sich daher im Sinne des soeben Vorgebrachten zu Gamma-Oxyd umsetzen.

³⁶ Siehe bei *K. Torkar*, *O. Scheikl* und *H. Egghart*, Arch. Eisenhüttenwesen, dzt. im Druck.

Die Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten aus der Ulich'schen Näherungsformel*

Von

A. Musil und L. Breitenhuber

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
Graz

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 27. Juni 1957)

Auf Grund der vollkommenen Analogie der Differentialgleichungen der chemischen Thermodynamik und der Mischphasen wird das Ulich'sche Mittelungsverfahren auf die näherungsweise Bestimmung der Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten angewandt. Aus diesem Anlaß wird die Ulich'sche Formel auf einem besonders durchsichtigen Wege abgeleitet, der überdies die Möglichkeit einer beliebigen Verschärfung erkennen läßt. Es wird die Anwendung an einigen Beispielen gezeigt und die Rolle der Integralformeln bei der Prüfung der Konsistenz thermodynamischer Daten diskutiert.

I. Es ist eine der wesentlichen Aufgaben der Thermodynamik, die meist unvollständigen experimentellen Daten durch Rechnung auf Grundlage der beiden Hauptsätze zu ergänzen. In der Thermodynamik der Mischphasen sind entweder die energetischen Größen (Mischenthalpie, Molwärmen) oder die Arbeitsgrößen (Dampfdrucke, osmotische Drucke, EMK) durch direkte Messung exakter zugänglich. Sind wie bei Mischungen organischer Komponenten die Aktivitäten nur aus nicht allzu genau bestimmbar Dampfdrucken ableitbar, so ist es wünschenswert, aus den bei diesen Systemen verhältnismäßig leicht meßbaren Mischungswärmen und deren Temperaturkoeffizienten die Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten durch Integration zu berechnen. Diese Form des physikalischen Zusammenhanges gibt außerdem Anlaß zu einer quantitativen Untersuchung der bisher wenig diskutierten Frage nach dem Einfluß

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag von A. Musil gewidmet.

der Fehlerfortpflanzung auf die Prüfung der thermodynamischen Konsistenz experimenteller Resultate.

Da die zu integrierenden Differentialbeziehungen dieselbe Gestalt haben wie die analogen Gleichungen der chemischen Thermodynamik, ist es naheliegend, den für die Bestimmung der Reaktionsarbeiten bereits ausgearbeiteten Formelapparat zu übernehmen. Es soll daher die für die praktische Rechnung bewährte Mittelung nach *H. Ulich*¹ auf die Bestimmung der Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten übertragen und am praktischen Beispiel erläutert werden.

Es sei hier Gelegenheit genommen, das *Ulichsche* Näherungsverfahren auf einem besonders einfachen Wege abzuleiten, da dieser Weg auch ihren Näherungscharakter erkennen läßt und eine Grundforderung erfüllt, nämlich die Rechen- und Meßfehler trennen zu können. Es sei schon hier betont, daß die *Ulichsche* Formel bei richtiger Definition der Größe „*a*“ mathematisch völlig exakt ist.

Wir benützen zunächst die Begriffe der chemischen Thermodynamik und gehen erst weiter unten auf die partiellen molaren Größen ein. Der von *H. Ulich* eingeschlagene Weg benützt als Ausgangsbeziehung die *van't Hoffsche* Formel, in welche die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsenthalpie nach *Kirchhoff* in bekannter Weise eingeführt wird. Er gelangt dabei zu dem in Lehrbüchern ausführlich behandelten zweifachen Integral für die Gleichgewichtskonstante. Für den wichtigen Spezialfall, daß die Änderung der spezifischen Wärmen im Verlaufe der Reaktion $\Delta C_p = \sum \nu_i C_{pi}$ temperaturkonstant ist, kann man diese Größe vor das Integral ziehen und man erhält den Ausdruck

$$F\left(\frac{T}{T_0}\right) = \frac{T_0}{T} - 1 + \ln \frac{T}{T_0},$$

der in den Rechentafeln von *Küster-Thiel* tabelliert ist. Für den Fall einer Veränderlichkeit von C_p (3. Näherung) werden für ΔC_p geeignete Mittelwerte eingesetzt. Diese Mittelungsvorschriften sind ebenfalls aus den genannten Rechentafeln zu entnehmen, ihre Herleitung geht aber aus der Originalarbeit nicht hervor. Im allgemeinen wird man mit der von *Ulich* gegebenen Näherung das Auslangen finden. Es hinterläßt aber ein unbefriedigendes Gefühl, das Verfahren im Bedarfsfalle nicht verschärfen zu können.

Diese Mängel werden vermieden, wenn man die Temperaturabhängigkeit der Enthalpie und Entropie gesondert behandelt. Die Gleichgewichtskonstante $K = \prod a_i^{\nu_i}$ einer Reaktion $\sum \nu_i A_i = 0$ ² hängt be-

¹ *H. Ulich*, Z. Elektrochem. **45**, 521 (1939).

² Z. B. schreibt man für die Ammoniaksynthese $2 \text{NH}_3 - 3 \text{H}_2 - \text{N}_2 = 0$

kanntlich mit der freien Reaktionsenthalpie durch die Beziehung zusammen;

$$\Delta G = - R T \ln K, \quad (1)$$

wobei definitionsgemäß

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (2)$$

ist.

Die Reaktionsenthalpie und -entropie ΔH , ΔS sind bei der jeweils gebrauchten Temperatur einzusetzen. Sind sie aber nur bei $T = T_0$ (etwa 298° K) bekannt, dann rechnet man sie durch folgende Gleichungen auf die Temperatur T um:

$$\Delta H(T) = \Delta H(T_0) + \int_{T_0}^T \Delta C_p dT, \quad (3)$$

$$\Delta S(T) = \Delta S(T_0) + \int_{T_0}^T \Delta C_p \frac{dT}{T}. \quad (4)$$

Das Integral in (3) kann durch den linearen Mittelwert $\Delta \bar{C}_p^{\text{lin}}$ ausgedrückt werden:

$$\int_{T_0}^T \Delta C_p dT = \Delta \bar{C}_p^{\text{lin}} (T - T_0). \quad (5)$$

Entsprechend erhält man in dem Ausdruck für die Entropie (4) den logarithmischen Mittelwert

$$\int_{T_0}^T \Delta C_p \frac{dT}{T} = \Delta \bar{C}_p^{\log} \ln \frac{T}{T_0}. \quad (6)$$

Es sei hier daran erinnert, daß diese Mittelwerte eine einfache graphische Bedeutung haben. Trägt man ΔC_p gegen die absolute Temperatur auf, dann gibt $\Delta \bar{C}_p^{\text{lin}}$ die Höhe des der Kurve flächengleichen Rechteckes. Dasselbe gilt für den logarithmischen Mittelwert, wenn man ΔC_p gegen $\log T$ aufträgt.

Mit Einführung dieser Mittelwerte erhält man für

$$\ln K = - \frac{\Delta H(T_0)}{R T} + \frac{\Delta S_0}{R} + \Delta \bar{C}_p^{\text{lin}} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta \bar{C}_p^{\log}}{R} \ln \frac{T}{T_0}. \quad (7)$$

Diese Formel ist mathematisch völlig exakt. Die verschiedenen Grade der Näherung beziehen sich auf die Bestimmung der Mittelwerte. Für den wichtigen Sonderfall, daß ΔC_p nicht oder nur wenig temperaturveränderlich ist, kann man

$$\Delta \bar{C}_p^{\text{lin}} = \Delta \bar{C}_p^{\log} = a$$

setzen und erhält durch Zusammenfassung den von Ulich eingeführten Ausdruck $\frac{a}{R} F\left(\frac{T}{T_0}\right)$. In der „3. Näherung“ wird man die Mittelwerte

gesondert bestimmen. Für die Mittelwerte z. B. zwischen 300 und 1200° K könnte etwa nach *Simpson* gesetzt werden:

$$\Delta \bar{C}_p^{\text{lin}} = \frac{1}{6} \Delta C_p(300) + \frac{4}{6} \Delta C_p(750) + \frac{1}{6} \Delta C_p(1200),$$

$$\Delta \bar{C}_p^{\text{log}} = \frac{1}{6} \Delta C_p(300) + \frac{4}{6} \Delta C_p(600) + \frac{1}{6} \Delta C_p(1200).$$

Für noch höhere Genauigkeitsansprüche wird man die Intervalle unterteilen.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen über die *Ulicks*che Formeln gehen wir auf die Thermodynamik der Mischphasen über. Die Temperaturabhängigkeit der Aktivitätskoeffizienten genügt der der *van 't Hoff*schen Beziehung analogen Gleichung

$$\frac{\partial \ln f_i}{\partial T} = - \frac{\Delta h_i}{R T^2}, \quad (8)$$

wobei Δh_i die partielle molare Mischenthalpie der i -ten Komponente eines Mehrstoffgemisches ist. Die Integration dieser Gleichung zwischen T_0 und T liefert mit $\Delta c_{pi} \equiv \frac{\partial \Delta h_i}{\partial T}$ eine der Gl. (7) ähnlich gebaute Beziehung

$$\ln f_i(T) = \ln f_i(T_0) - \frac{\Delta h_i}{R} \frac{T - T_0}{T T_0} - \frac{\bar{\Delta c}_{pi}^{\text{lin}}}{R} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) - \frac{\bar{\Delta c}_{pi}^{\text{log}}}{R} \ln \frac{T}{T_0}. \quad (9)$$

Vernachlässigen wir die Unterschiede zwischen linearer und logarithmischer Mittelung, so können wir wie oben setzen

$$\ln f_i(T) = \ln f_i(T_0) - \frac{\Delta h_i}{R} \frac{T - T_0}{T T_0} - \frac{a}{R} F \left(\frac{T}{T_0} \right). \quad (10)$$

Dies ist bei den Mischungen mit größerer Genauigkeit richtig als bei Gasreaktionen bei hohen Temperaturen. Je nach der Vollständigkeit des vorliegenden Zahlenmaterials wird man die Rechnung in verschiedenen Näherungen durchführen.

Es kann sich nicht darum handeln, Formeln von der Art der Gl. (9) experimentell zu „überprüfen“; besonders dann nicht, wenn durch eine exakte Auswertung eine Fehlerabschätzung nach Belieben verschärft werden kann. Leider kann die Anwendung der meisten thermodynamischen Gleichungen nicht mit der Schärfe demonstriert werden, wie es der Allgemeingültigkeit der Hauptsätze entsprechen würde. Angesichts der mangelnden Konsistenz experimenteller Daten könnte man, wie dies *L. Holleck*³ tut, ein konstruiertes Modellbeispiel heranziehen, das seiner Wahl gemäß ideal konsistenten Werten entspricht. Wir ziehen es vor, den Anschluß an ein wirklich vorkommendes System stärker zu wahren und wählen zu diesem Zweck Aceton(1)-Chloroform(2) mit dem

³ *L. Holleck*, Physikalische Chemie und ihre rechnerische Anwendung — Thermodynamik. Springer-Verlag. 1950.

von *A. Eucken*⁴ angegebenen Temperaturabhängigkeit der Aktivitätskoeffizienten nach Messungen von *Zawidski*⁵. Die Übereinstimmung dieser Messungen mit Bestimmungen der Mischungswärme durch *G. C. Schmidt*⁶ und der Molwärme durch *A. Schulze*⁷ ist leider keine sehr gute, wie *Eucken* dies an Hand der bekannten Differentialbeziehungen selbst feststellt. Auf die Frage der Schärfe einer solchen Überprüfung in Anbetracht der bei Differentiationen und Integrationen auftretenden Fehlerschranken wird weiter unten noch näher eingegangen werden. Wir berechnen die Mischungsenthalpie und die Molwärmen der Mischung aus dieser Angabe, wobei wir zusätzlich die Molwärmen der Reinstoffe nach Messungen von *A. Schulze* benützen. Die durch letztere Größen hereingebrachten Fehler sind auf die Konsistenz der Daten ohne Einfluß, da bei der Berechnung der partiellen Molwärmen sich diese herausheben. Wir gehen aber von den Molwärmen selbst aus, da sie in einem anderen nichtkonstruierten Fall jene Größen sind, die etwa durch elektrische Eichung unmittelbar gemessen werden können und daher im allgemeinen vorliegen. Wird die Rechnung mit diesen ideal konsistenten Zahlen durchgeführt, so ist die Gewähr gegeben, daß Abweichungen zu Lasten der Näherungsformel gehen bzw. auf Abrundungsfehler beruhen. Nur dann, wenn sich keine experimentellen Fehler überlagern, können die Rechenergebnisse eine Kritik des Näherungsverfahrens an sich ermöglichen.

Da in den Gl. (8) bis (10) die Integration nur die Temperatur als Variable erfaßt, spielt die Konzentration (Molenbruch x) nur die Rolle eines für diesen Zweck unwesentlichen Parameters. Alle die Integration der Temperaturabhängigkeit betreffenden Gesichtspunkte gelten in gleicher Weise für jede beliebige Konzentration. Der Rechenaufwand, der mit einer punktwisen Erfassung der zweifachen Mannigfaltigkeit in der x, T -Ebene verknüpft wäre, ist ein beträchtlicher. Es sind also auch für diesen Zweck analytische Ansätze kaum zu umgehen. Man geht daher so vor, daß man den Konzentrationsverlauf durch handliche Funktionen mit wenigen Parametern beschreibt und die Temperaturabhängigkeit allein dieser Größen durch Integration bestimmt. Die bekannten Ansätze von *Redlich* und *Margules* für $\ln f$ sind in den Konstanten linear und haben den Vorzug, dann ebenfalls linear in den Logarithmen der Grenzaktivitätskoeffizienten zu sein. Es ist für die Übersicht und Diskussion der Ergebnisse sehr wesentlich, daß man in den genannten Ansätzen bei zahlreichen Systemen mit zwei Parametern

⁴ *A. Eucken*, Lehrbuch der chemischen Physik, Bd. II, 2, S. 960. Leipzig. 1944.

⁵ *J. Zawidski*, Z. physik. Chem. **35**, 129 (1900).

⁶ *G. C. Schmidt*, Z. physik. Chem. **121**, 247 (1926).

⁷ *A. Schulze*, Verh. d. physik. Ges. **14**, 201 (1912).

das Auslangen findet und die freie Überschußenthalpie ohne Einführung weiterer Parameter durch die Logarithmen der Grenzaktivitätskoeffizienten beschrieben werden kann⁸. Bei Einführung letzterer Größen bestehen dann auch keine formalen Unterschiede zwischen den Ansätzen von *Redlich* und *Margules*, die sich nur durch die Art der Konstantenberechnung unterscheiden. Im Zusammenhang mit der Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten kann die Brauchbarkeit eines zweiparametrischen Ansatzes

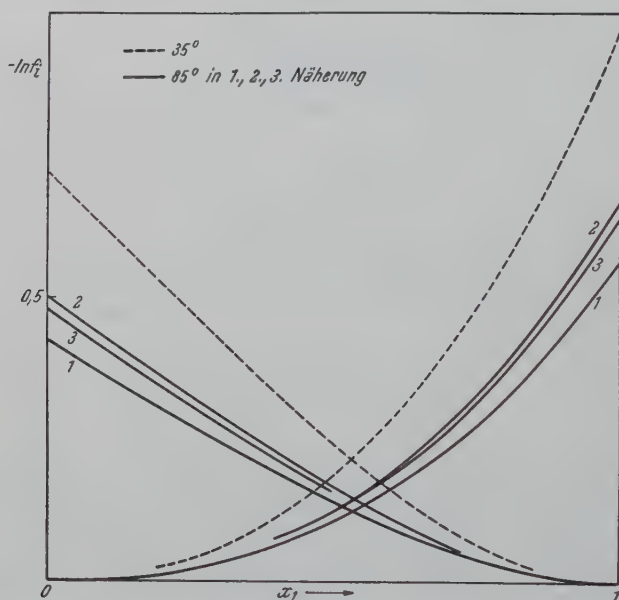


Abb. 1. Die Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten von Aceton-Chloroform in drei Näherungen bei 85° und die Ausgangswerte bei 35°. Die exakten Werte stimmen praktisch mit der dritten Näherung überein

(*Redlich*, *Margules*) anschaulich durch die Feststellung so ausgedrückt werden, daß die Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit von $\ln f$ schon durch die ersten Lösungswärmen der beiden Komponenten festgelegt ist. In Anbetracht dieser anschaulichen Deutung sehen wir in der Form des Ansatzes

$$\ln f_1 = a_1 \cdot \ln f_1^0 + b_2 \cdot \ln f_2^0,$$

$$\ln f_2 = b_1 \cdot \ln f_1^0 + a_2 \cdot \ln f_2^0$$

mit

$$a_i = (1 - x_i)^2 (1 - 2 x_i), \quad b_i = 2 x_i^2 (1 - x_i), \quad i = 1, 2$$

⁸ A. Musil und L. Breitenhuber, Z. Wärmetechnik 5, 97 (1954).

Tabelle 1

	Chloroform	Aceton
$\ln f_i^0 (35^\circ)$	— 0,970	— 0,723
$\Delta h_i^0 (35^\circ)$	1795	1338
$\frac{\Delta h_i^0}{R} \frac{T - T_0}{T T_0}$	0,4075	0,3035
$T_0 = 308, T = 358$		
$\ln f_i^0 (85^\circ)$	— 0,563	— 0,420
1. Näherung		
$\frac{1}{R} F (T/T_0)$	— $5,382 \cdot 10^{-3}$	— $5,382 \cdot 10^{-3}$
$a = \Delta c_{pt}^0 (35^\circ)$	19,4	14,46
$\frac{a}{R} F (T/T_0)$	— 0,104	— 0,0778
$\ln f_i^0 (85^\circ)$	— 0,667	— 0,498
2. Näherung		
$\Delta c_{pt}^0 (85^\circ)$	9,15	6,81
$\Delta c_{pt}^{0,85,85} = a$	14,27	10,63
$\frac{a}{R} F (T/T_0)$	— 0,0767	— 0,0572
$\ln f_i^0 (85^\circ)$	— 0,640	— 0,477
3. Näherung		
$\ln f_i^0 (85^\circ)$	— 0,646	— 0,481
exakt		

einen Vorzug gegenüber der ursprünglichen von *Margules* bzw. *Redlich* angegebenen Form⁹.

Zur Integration beim System Aceton-Chloroform mit ideal konsistenten Daten benötigen wir zunächst die Ausgangswerte (Integrationskonstante) von $\ln f_i^0$ und bei 35° (Tabelle 1, Abb. 1 und 2). Bei derselben Temperatur sei die Mischenthalpie gegeben, die zur Berechnung der partiellen molaren Enthalpien dient (Abb. 3). Die Molwärmen der Mischung sind für die Ausgangstemperatur (35°) und für die höchste Temperatur (85°) aus Abb. 4 zu entnehmen. Die partiellen Funktionen könnten etwa graphisch nach der bekannten Tangentenregel gewonnen werden. Wir ziehen eine numerische Rechnung mit graphisch ausgeglichenen Werten vor, da sie genauer ist und ebenso schnell erledigt

⁹ A. Musil, Österr. Chem.-Ztg. 44, 125 (1941); Wiener Chem.-Ztg. 45, 217 (1942); Acta Physica Austriaca 3, 111 (1949).

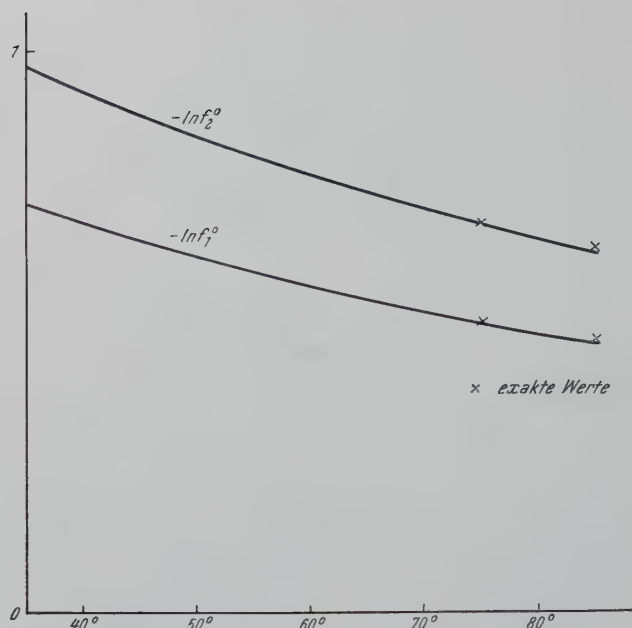


Abb. 2. Die Temperaturabhängigkeit der Logarithmen der Grenzaktivitätskoeffizienten bei Aceton-Chloroform in dritter Näherung. Bis auf die höchsten Temperaturen besteht praktisch völlige Übereinstimmung mit den richtigen Werten

werden kann. Es ist z. B. die Steigung von ΔH für $x = 0,4$ gleich der Mittelwert der Steigungen zwischen 0,3 bis 0,4 und 0,4 bis 0,5:

x_1	ΔH	
0,3	— 310	
	— 54,5	$\frac{\partial \Delta H}{\partial x_1} = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{0,1} (-54,5 - 27,5) = -410$
0,4	— 364,5	
	— 27,5	
0,5	— 392,0	

Damit wird

$$\Delta h_2 = \Delta H - x_1 \frac{\partial \Delta H}{\partial x_1} = -364,5 + 0,4 \cdot 410 = -200,$$

statt richtig — 199. Parabolische Interpolation ist somit ausreichend. Die so erhaltenen partiellen molaren Mischenthalpien sind ebenso in Abb. 3 eingetragen. Auf analoge Art bildet man die Temperaturkoeffizienten von Δh_i (Abb. 3) aus den Ableitungen der Molwärmen der Mischungen nach

$$\left. \begin{aligned} \Delta c_{p1} &= C_p - C_{pi} + (1 - x_1) \frac{\partial C_p}{\partial x_1}, \\ \Delta c_{p2} &= C_p - C_{p2} - x_1 \frac{\partial C_p}{\partial x_1}. \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

C_p , C_{pi} = Molwärme der Mischung bzw. des i -ten Reinstoffes. Die Ergebnisse der Rechnung für die Grenzaktivitätskoeffizienten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, aus der der Einfluß der Größen übersichtlich hervorgeht. (Der obere Index 0 bezieht sich auf die Grenzkonzentration Null der i -ten Komponente. Im übrigen sind die Formelzeichen

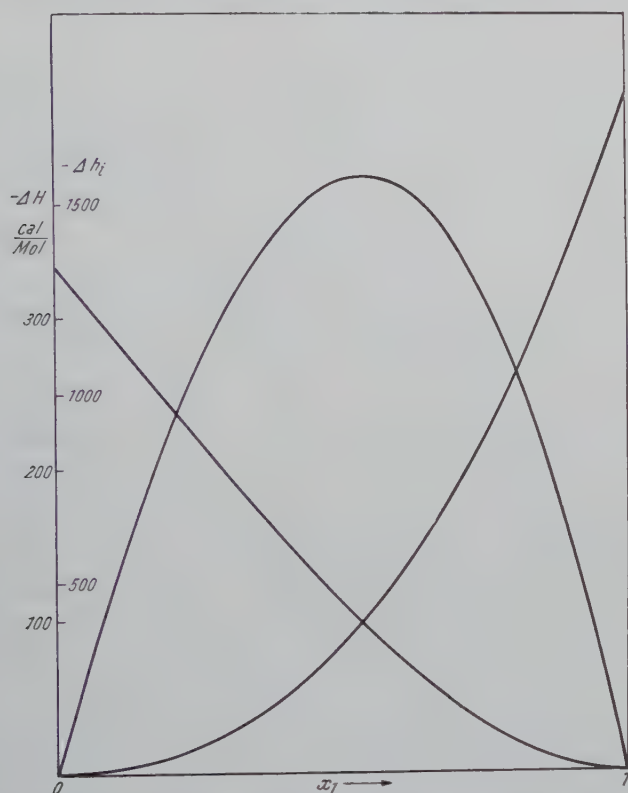


Abb. 3. Die Mischungsenthalpie von Aceton-Chloroform bei 35° und die partiellen molaren Enthalpien

dieselben wie im Text.) Abb. 1 gibt den Gesamtverlauf im Intervall (0,1) wieder. Der Unterschied zwischen der 1. und 2. Näherung ist wesentlich größer als der zwischen der 2. und 3., die selbst praktisch mit den richtigen Werten übereinstimmt. Unterschiede in der Mittelung von Δc_{pi} machen sich kaum bemerkbar.

Das eben behandelte ideal konsistente System sollte, wie erwähnt, die Möglichkeit geben, die Leistungsfähigkeit der näherungsweise Integration unverfälscht durch andere Einflüsse in Evidenz zu setzen. Bei wirklich vorliegenden Systemen werden die Abweichungen größer sein. Dies liegt dann entweder an der natürlichen Streuung oder an der durch

methodische Fehler bedingten mangelnden Konsistenz der Daten. Was letztere betrifft, ist es merkwürdig, daß sie in der Literatur überwiegend an Hand der Differentialformeln diskutiert wird. Wenn Diskrepanzen auftreten, beschränkt man sich häufig auf die Feststellung, daß Differentiationen eben „ungenau“ seien im Gegensatz zur Integration. Bei

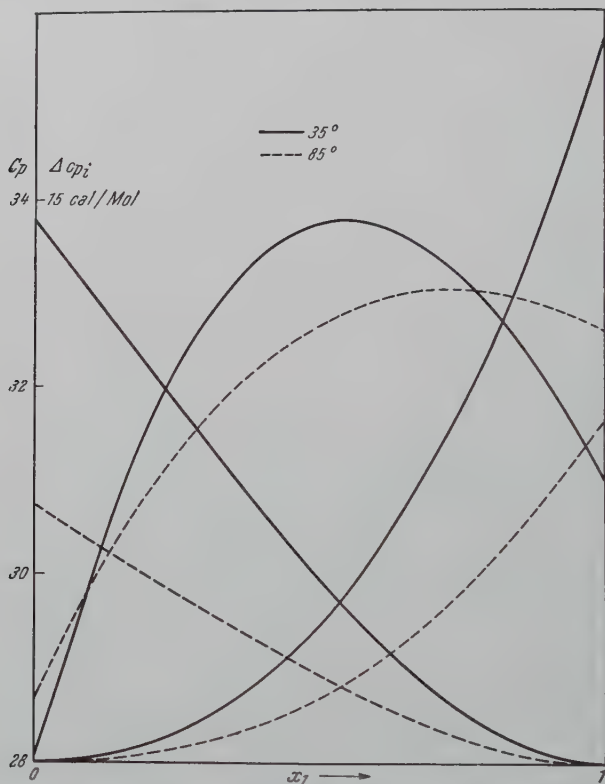


Abb. 4. Die Molwärme von Aceton-Chloroform bei 35° und 85°, sowie die partiellen Molwärme

flüchtiger Betrachtung scheint letztere daher für die Kontrolle der Konsistenz der Daten geeigneter zu sein. Andererseits ist es klar, daß der Zusammenhang zwischen Aktivität und Mischungswärme ein wechselseitiger ist. Es muß daher eine Beziehung zwischen den sich gegenseitig bedingenden Fehlern dieser Größe bestehen, der von der Form des Zusammenhanges ganz unabhängig ist. Um die Diskussion dieser Frage mit Zahlen lebendiger zu gestalten und gleichzeitig ein nichtkonstruiertes Beispiel zu geben, greifen wir auf das sehr genau gemessene System Methanol-n-Butylacetat¹⁰ zurück, bei welchem die Autoren die Misch

¹⁰ L. Sieg, J. L. Krützen und W. Jost, Z. Elektrochem. **55**, 199 (1951).

enthalpie und die Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten unabhängig gemessen haben. Für die Interpolation wurde der *Redlichsche* Ansatz mit zwei Konstanten B , C für $\ln f_1/f_2$ benutzt, wobei die Beziehungen gelten:

$$\ln f_1/f_2 = B(1 - 2x_1) + C[6x_1(1 - x_1) - 1],$$

omit sind die Grenzaktivitätskoeffizienten durch

$$\ln f_1^0 = B + C, \quad \ln f_2^0 = B - C$$

gegeben. Paßt man die in B , C lineare Funktion für $\ln f_1/f_2$ den experimentell gefundenen Werten an, so erhält man folgende, in Tabelle 2 angegebene Zahlen, die mit den von den Autoren selbst veröffentlichten praktisch übereinstimmen.

Tabelle 2

t °C	$\ln f_1^0$	$\ln f_2^0$	B	C
60,00	$1,09 \pm 0,04$	$1,025 \pm 0,06$	$0,4159 \pm 0,012$	$-0,014 \pm 0,017$
40,00	$1,24 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,035$	$0,4905 \pm 0,008$	$-0,048 \pm 0,011$
23,50	$1,32 \pm 0,05$	$1,125 \pm 0,05$	$0,531 \pm 0,017$	$-0,042 \pm 0,017$

Wesentlich sind aber für das Folgende ihre mittleren Fehler. Man erkennt, daß die Konstante C selbst in der Größenordnung ihrer mittleren Schwankung liegt, also nur als Korrektur zu werten ist. Es ist also auch bei diesem genau gemessenen System ein zweiparametriger Ansatz mehr als ausreichend, was nach unseren Erfahrungen auch für zahlreiche andere Systeme zutrifft. *L. Ebert* und Mitarbeiter¹¹ haben auf Grund von Messungen der Mischungswärme an einigen speziellen Systemen den viel zu weitgehenden Schluß gezogen, daß schon auf Grund der allgemeinen funktionentheoretischen Eigenschaften des *Margules*schen Ansatzes (Zahl der Wendepunkte) dieser „auch für nur wenig von der Idealität abweichende homogene Systeme endgültig als unbrauchbar bezeichnet werden muß“. Gegenüber dieser pauschalen Ablehnung ist eine von *Othmer*¹² gegebene Zusammenstellung ermutigend, wonach von 110 Systemen 62, das heißt mehr als die Hälfte, mit 2 Parametern erfassbar sind. Im übrigen wäre mit dem *Margules*schen auch der vielverwendete funktionentheoretisch gleichartige Ansatz von *Redlich* ebenfalls „endgültig“ unbrauchbar. Die direkt gemessene Mischungswärme läßt sich auch bei diesem System linear durch die ersten Lösungswärmen ausdrücken, das heißt für die Mischungsenthalpie genügen 2 Parameter, deren Ausgleich ergibt

$$\Delta h_1^0 = 1380 \pm 7 \text{ cal/Mol und } \Delta h_2^0 = 840 \pm 7 \text{ cal/Mol}$$

¹¹ *L. Ebert*, *H. Tschamler* und *H. Wächter*, *Mh. Chem.* **81**, 562 (1950).

¹² *D. F. Othmer* u. Mitarbeiter, *Ind. Eng. Chem.* **42**, 120 (1950).

mit zufällig gleichen mittleren Fehlern in der Größenordnung von 1%. Die direkt gemessene Mischungswärme ist also außerhalb der mittleren Fehler deutlich unsymmetrisch; dies kann aber aus den Kurven für $\ln f_i$ nur andeutungsweise mit einer erheblichen mittleren Unsicherheit geschlossen werden, die den Befund stark überdeckt. Nach Tabelle 2 haben die $\ln f_i$ bei allen Temperaturen größenordnungsmäßig dieselben Fehler. Damit folgt aus Gl. (10) mit Vernachlässigung des letzten Gliedes

$$\sqrt{2} \cdot m_{\ln f} = \frac{T - T_0}{R T T_0} m_{\Delta h},$$

wenn man von Temperaturmeßfehlern absieht. (Da es uns hier nur auf das Wesentliche ankommt, kann von einer weiteren Verschärfung der Gleichung etwa durch Hinzunahme des mittleren Punktes abgesehen werden.) Man sieht, daß bei vorgegebenem Fehler in $\ln f_i$ die entsprechende Schwankung in Δh um so größer ist, je kleiner die Temperaturdifferenz ist. Insofern ist es richtig, Differentiationen als „ungenau“ zu bezeichnen. Setzen wir für $m_{\ln f}$ ungefähr 0,04, dann ist bei den Temperaturen $T_1 = 296,5$ und $T_2 = 233$, $m_{\Delta h} = 7660$ $m_{\ln f} = 306$, das ist ungefähr das 40fache der experimentellen Fehlerschranke von 7 cal/Mol. Für die Feststellung der Konsistenz der Daten ist natürlich immer der größte Fehler maßgebend. In seinem Rahmen müssen die Experimente übereinstimmen, wie dies bei diesen Systemen der Fall ist. Da die Genauigkeit der direkt gemessenen Mischungswärme jene der aus $\ln f_i$ berechneten um fast zwei Größenordnungen übertrifft, müßte eine Verschärfung der Überprüfung daher bei den Aktivitätskoeffizienten einsetzen. In Anbetracht der für letztere bisher erreichbaren Genauigkeit ist die Verwendung des zweiparametrischen Ansatzes für die Mischungswärme auch dann ausreichend, wenn bei einigen Systemen nicht erfaßte Besonderheiten des Verlaufes vorliegen, da diese im Verein mit den Arbeitsgrößen (Partialdrucken usw.) nicht zur Geltung kommen können. Dies drückt sich an Hand unserer Gl. (10) so aus, daß Feinheiten in der Konzentrationsabhängigkeit des zweiten Termes vom mittleren Fehler der Integrationskonstanten $\ln f_i^0$ überdeckt werden.

Nach den kalorimetrischen Messungen ist die Mischungswärme beinahe temperaturunabhängig; führen wir die Rechnung daher mit der verkürzten Gl. (10) durch, so erhalten wir die Ergebnisse der Integration in folgender Zusammenstellung. Sie zeigt die von den Autoren selbst hervorgehobene Konsistenz, wobei die oben gemachte Diskussion der Fehlergrenzen zu berücksichtigen ist.

Gegeben: 23,50°	$\ln f_1^0 = 1,362$	$\ln f_2^0 = 1,142$
	$\Delta h_1^0 = 1380$	$\Delta h_2^0 = 840$ cal/Mol
Berechnet: 60,00°	$\ln f_1^0 = 0,985$	$\ln f_2^0 = 1,104$
Gemessen: 60,00°	0,960	1,099

Dampfdrucke der Reinstoffe bei 60°: $p_{10} = 632,8$ Torr, $p_{20} = 69,9$ Torr;
 $P = \text{Totaldruck bei } 60^\circ \text{ in Torr}$

	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
berechnet	215	303	367	412	449	482	516	551	590
gemessen	210	298	366	416	450	484	520	553	588

Bei den metallischen Zweistoffsystemen sind im allgemeinen ebenfalls nur geringe partielle Molwärmen zu erwarten. Bei den im folgenden gegebenen Anwendungen auf drei Systeme nach einer Zusammenstellung von *C. Wagner*¹³ ist die Übereinstimmung als gut zu bezeichnen im Gegensatz zu anderen Systemen, bei welchen die Mischungswärme mit annähernd gleicher Genauigkeit von demselben Autor (*M. Kawakami*¹⁴) gemessen wurde. Es scheinen bei diesen methodische Fehler bei der Bestimmung der Aktivitätskoeffizienten vorzuliegen. Wir beschränken uns zur Illustration auf die mit Gl. (10) nachstehend erhaltenen Resultate.

Cd-Sn

$t \text{ } ^\circ\text{C}$		$\Delta h^\circ\text{Cd}$	$\Delta h^\circ\text{Sn}$	$\ln f^\circ\text{Cd}$	$\ln f^\circ\text{Sn}$
350		1320	1330		
431				0,693	0,788
585	exp.			0,530	0,587
	ber.			0,523	0,618

Cd-Zn

$t \text{ } ^\circ\text{C}$		$\Delta h^\circ\text{Cd}$	$\Delta h^\circ\text{Zn}$	$\ln f^\circ\text{Cd}$	$\ln f^\circ\text{Zn}$
435				1,93	1,31
450		1856	1550		
	exp.			1,63	1,13
	ber.			1,69	1,11

Cd-Pb

$t \text{ } ^\circ\text{C}$		$\Delta h^\circ\text{Cd}$	$\Delta h^\circ\text{Pb}$	$\ln f^\circ\text{Cd}$	$\ln f^\circ\text{Pb}$
350		1625	2625		
432				1,31	1,84
572	exp.			1,06	1,46
	ber.			1,12	1,53

¹³ *C. Wagner*, Thermodynamics of Alloys. Addison-Wesley Press, Inc. 1952.

¹⁴ *M. Kawakami*, Z. anorg. Chem. **167**, 345 (1927).

Zusammenfassung

Die gemeinsame Wurzel der thermodynamischen Gleichungen bei chemischen Reaktionen und Mischungen legte es nahe, die *Ulicks*che Näherungsmethode der Mittelung der Molwärmen auf die Bestimmung der Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten zu übertragen. Um eine exakt durchführbare Fehlerabschätzung zu ermöglichen, wird diese Methode auf einem einfachen, übersichtlichen Wege abgeleitet und der Näherungscharakter des Mittelungsverfahrens diskutiert. Die Anwendung an einem ideal konsistenten System läßt die Brauchbarkeit dieser Methode auch auf dem Gebiete der Thermodynamik der Mischungen erkennen. Die wechselseitige Beziehung experimenteller Fehler bei wirklich vorliegenden Systemen ist für die Kontrolle der thermodynamischen Konsistenz der Resultate entscheidend. Die Diskussion der Fehlerfortpflanzung an dem genau gemessenen System Methanol-n-Butylacetat ergab die Notwendigkeit einer Verschärfung der Aktivitätsbestimmung bzw. zeigte eine entsprechende Genauigkeitsreserve in der direkten Messung der Mischungswärme. Es scheint dies ein Zug von allgemeiner Gültigkeit zu sein, wenigstens bei Systemen, die zu einer Bestimmung der Aktivitäten aus Dampfdruckmessungen zwingen.

Die Anwendung von Dicyclopentadienyl-Eisen bei der Eisen-Redox-Polymerisation von Styrol*¹

Von

Werner Kern, Marco-Antonio Achon-Samblancat² und Rolf C. Schulz

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Mainz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 13. Juli 1957)

Es wird gezeigt, daß Dicyclopentadienyl-Eisen die Redoxreaktion zwischen Benzoylperoxyd und Benzoin katalysiert und daher zur Eisen-Redox-Polymerisation von Styrol in benzolischer Lösung gut geeignet ist.

Zur Polymerisationsauslösung durch Eisen-Redox-Systeme wurden schon verschiedene Eisenverbindungen vorgeschlagen³. Für die Polymerisation in organischem Medium sind Eisenseifen (z. B. Eisen(III)-stearat) und Eisenkomplexe geeignet, sofern sie genügend löslich sind und die Komplexbildner keine polymerisationshemmenden Gruppierungen enthalten^{4, 5} (z. B. Eisen(III)-monobenzoat, Eisen(III)-tribenzoat⁶, Eisen(III)-acetylacetonat). Ferner muß ein reversibler Wertigkeitswechsel des Eisens möglich sein.

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ 9. Mitt. über Polymerisationen mit Hilfe von Redoxsystemen. 8. Mitt.: Makromol. Chem. **15**, 161 (1955).

² Adresse: Departamento de Plasticos, Patronato „Juan de la Cierva“ de Investigacion Tecnica, Serrano 119, Madrid, Spanien; einige ergänzende Versuche wurden in diesem Institut ausgeführt.

³ W. Kern, Makromol. Chem. **1**, 249 (1947).

⁴ W. Kern und R. Schulz, Makromol. Chem. **13**, 210 (1954).

⁵ W. Kern, M.-A. Achon und R. Schulz, Makromol. Chem. **15**, 161 (1955).

⁶ R. F. Weinland und A. Herz, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 2662, 2666 (1912).

In diesem Zusammenhang war das Dicyclopentadienyl-Eisen⁷ vom besonderem Interesse. Diese Verbindung ist in organischen Solventien gut löslich; sie ist wider Erwarten beständig gegen Wasser, in welchem sie unlöslich ist. Sie sublimiert leicht und ist diamagnetisch. Zur Erklärung dieser Eigenschaften schlug *Fischer*⁸ die Struktur eines Durchdringungskomplexes mit 2-wertigem Eisen vor.

Dicyclopentadienyl-Eisen kann durch Oxydation in das blaue Kation $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]^+$ übergeführt werden, welches wiederum reduzierbar ist⁹. Hiernach erscheint diese Verbindung grundsätzlich zur Eisen-Redox-Polymerisation geeignet.

Um die Wirksamkeit des Dicyclopentadienyl-Eisens bei der Polymerisation kennenzulernen, wurde es mit dem Eisen(III)-tribenzoat verglichen; es wurden unter sonst gleichen Bedingungen auch thermische und peroxydische Polymerisationen ausgeführt. Die Versuchsbedingungen und die erzielten Umsätze sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Experimenteller Teil

Die Polymerisationen wurden in abgeschmolzenen Ampullen durchgeführt; jeder Ansatz enthielt 10 g ($\sim 0,1$ Mol) Styrol. Unmittelbar vor Gebrauch wurden benzolische Lösungen von Benzoylperoxyd, Dicyclopentadienyl-Eisen, Benzoin und Eisen(III)-tribenzoat bereitet und zu jedem Ansatz die erforderlichen Mengen dieser Lösungen zugegeben; dann wurde mit reinem, trockenem Benzol bis zu einem Gesamtvolumen von 50 ccm aufgefüllt.

Da in früheren Versuchen^{4, 5} sich $0,75 \cdot 10^{-3}$ g Eisen(III)-benzoat und $0,5 \cdot 10^{-3}$ Mol Benzoylperoxyd auf 0,1 Mol Styrol als günstig erwiesen hatten, wurden die gleichen Mengen auch bei diesen Versuchen beibehalten. Die Polymerisationszeit betrug 48 Std. bei $50 \pm 0,2^\circ \text{C}$. Der Umsatz wurde durch Ausfällen und Wägung des Polystyrols bestimmt.

Dicyclopentadienyl-Eisen wurde nach den von *Kealy* und *Pauson*⁷ angegebenen Verfahren aus Cyclopentadienyl-Magnesiumbromid und Eisenchlorid hergestellt. Durch viermaliges Sublimieren im Vak. (0,5 Torr) wurde das Rohprodukt gereinigt. Die Sublimationstemp. lag beim dritten Male unter 100°C und beim vierten Male unter 83°C .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Fe}$. Ber. C 64,53, H 5,37. Gef. C 64,42, H 5,48.

Diskussion

Dicyclopentadienyl-Eisen allein wirkt nicht als Polymerisationskatalysator. Wenn es zusammen mit Benzoylperoxyd angewandt wird:

⁷ S. A. Miller, J. A. Tebboth und J. F. Tremaine, J. Chem. Soc. London **1952**, 632. — T. J. Kealy und P. L. Pauson, Nature **168**, 1039 (1951).

⁸ E. O. Fischer und W. Pfab, Z. Naturforsch. **7 b**, 377 (1952). — E. O. Fischer, Angew. Chem. **67**, 475 (1955).

⁹ G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting und R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2125 (1952).

Tabelle I. Polymerisation von Styrol (10 g $\sim$ 0,1 Mol) in Benzol mit Dicyclopentadienyl-Eisen bei 50° C und verschiedenen Zusätzen

Polymerisationsart	Benzoylperoxyd (BPO) in		Benzoin in		Eisen(III)-tri-benzoat in		Dicyclopentadienyl-Eisen (FeD) in		Umsatz in % nach 48 Std.
	g	mMol	g	mMol	mg Fe	mMol	mg Fe	mMol	
Thermische Polymerisation	—	—	—	—	—	—	—	—	0,1
Peroxydische Polymerisation	0,121	0,5	—	—	—	—	—	—	22,4
FeD allein	—	—	—	—	—	—	0,75	0,0133	0,1
„	—	—	—	—	—	—	3,75	0,067	0,1
„	—	—	—	—	—	—	52,3	0,93	5,6
„	—	—	—	—	—	—	28,4	0,5	4,4 ¹¹
BPO und FeD	0,121	0,5	—	—	—	—	—	—	—
Eisen-Redox-Polymerisation mit Fe-Tri-benzoat	0,121	0,5	0,106	0,5	0,75	0,0133	—	—	33,9
.....	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	0,15	0,0027	30,0
Eisen-Redox-Polymerisation mit FeD	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	0,25	0,0044	31,3
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	0,50	0,0089	35,3
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	0,75	0,0133	36,4
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	1,00	0,0177	32,2
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	1,25	0,0226	29,0
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	1,50	0,0268	24,1
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	3,75	0,067	20,0
„	0,121	0,5	0,106	0,5	—	—	50,8	0,9	2,6

¹¹ Nach der Polymerisation hat die Flüssigkeit eine schwarze Farbe. In allen anderen Fällen ist die Farbe hellgelb bei kleinem FeD-Gehalt, bei den höheren FeD-Konzentrationen dunkelgelb. Mit 0,9 mMol FeD bildet sich bei der Polymerisation ein geringer Niederschlag, der beim Schütteln verschwindet.

zeigt die entstehende schwarze Farbe der Lösung die Zerstörung der Eisenverbindung an; der niedrige Umsatz an Polystyrol läßt vermuten, daß auch das Peroxyd zerstört wurde, ohne daß eine Wachstumsreaktion erfolgte. Dagegen zeigt der hohe Umsatz bei den Eisen-Redox-Polymerisationen mit Dicyclopentadienyl-Eisen, daß diese Verbindung als Bestandteil eines Redox-Systems sehr gut wirksam ist.

Verändert man bei sonst gleichbleibenden Bedingungen die Menge des Dicyclopentadienyl-Eisens, so ergibt sich eine optimale Wirkung

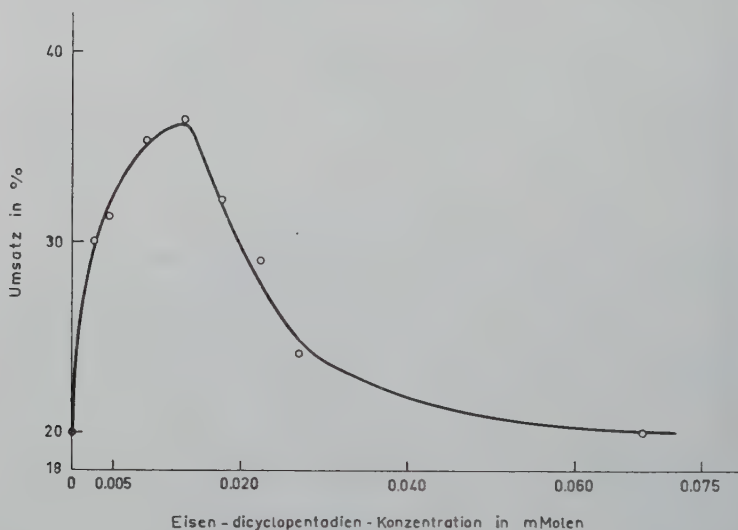
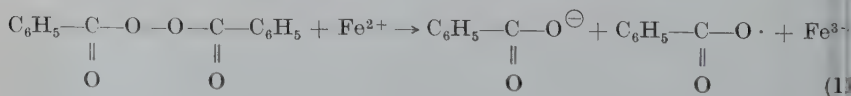


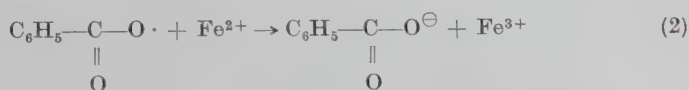
Abb. 1. Umsatz in % bei der Polymerisation von Styrol (0,1 Mol) in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration des Redox-Systems Benzoylperoxyd/Dicyclopentadienyl-Eisen/Benzoin bei 50° während 48 Stdn.

bei 0,013 mMol (siehe Abb. 1). Bei niedrigeren und auch bei höheren Konzentrationen werden geringere Umsätze erzielt. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch beim Eisen-Acetylacetonat gemacht³. Die Erklärung kann folgende sein: bei niedrigen Eisenkonzentrationen entstehen nach (1) nicht genügend Radikale, oder die Reduktion des 3-wertigen Eisens durch das Benzoin verläuft zu langsam.



Bei hohen Eisenkonzentrationen werden die Perbenzoyl-Radikale durch überschüssiges Fe^{2+} reduziert (2), ähnlich wie im Falle des Wassers

stoffperoxyds die OH-Radikale nach dem von *Haber* und *Weiss* vorgeschlagenen Mechanismus¹⁰.



Auch Eisen(III)-monobenzoat und Eisen(III)-tribenzoat haben bei der oben angegebenen Konzentration die stärkste Wirkung. Damit wird auch hier gezeigt, daß die Bindungsart des angewandten Eisens nicht von maßgeblichem Einfluß ist⁴; von Bedeutung ist nur die Eisenkonzentration.

Die Wirksamkeit des Dicyclopentadienyl-Eisens bei der Eisen-Redox-Polymerisation zeigt, daß unter den angewandten Bedingungen ein Wertigkeitswechsel des Eisens in dieser Verbindung möglich ist.

Bei den Eisenbenzoaten kann wegen ihrer Schwerlöslichkeit die Eisenkonzentration nicht wesentlich über das Optimum gesteigert werden. Bei überschüssigem Eisenbenzoat verläuft daher der Umsatz unverändert¹². Das an sich brauchbare Eisen(III)-phthalocyanin ist im Reaktionsgemisch so schwer löslich, daß die optimale Wirksamkeit nicht erreicht wird^{4, 12}. Eisenpyrophosphat ist in Benzol unlöslich und daher ganz unwirksam.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß obige Versuche die Anwendbarkeit des Dicyclopentadienyl-Eisens bei der Eisen-Redox-Polymerisation im organischen Medium aufzeigen. Es hat gegenüber den bisher verwendeten Eisenkomplexen den Vorteil, daß es leichter löslich ist. Es dürfte möglich sein, diese Verbindung auch bei der Emulsions- und bei der Suspensionspolymerisation einzusetzen.

Der eine von uns (M. A. A.) dankt dem Departamento de Plasticos del Patronato „Juan de la Cierva“ (C. S. I. C.) Madrid für die finanzielle Unterstützung.

¹⁰ *F. Haber* und *F. Weiss*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **147**, 233 (1939).

¹² *R. C. Schulz*, unveröffentlichte Versuche.

Untersuchungen über Rauwolfia-Alkaloid-Modelle I*

Tryptamin- und Graminderivate

Von

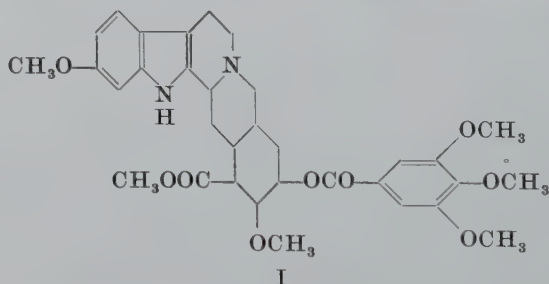
Thomas Nógrádi**

Aus dem Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest

(Eingegangen am 17. Juni 1957)

Es wurden 15 einfache Gramin- und Tryptaminderivate als Modelle des Reserpins hergestellt und pharmakologisch untersucht. Das N-(3- β -Indolyläthyl)-piperidin (XIII) und das N,N-Diäthyltryptamin (XI) zeigten ein Dreißigstel bzw. ein Vierzigstel der Reserpinwirkung.

Seit der Aufklärung der Konstitution des Reserpins (I) durch *Mueller, Schlittler* und Mitarbeiter¹ im Jahre 1954 und der Erkennung seiner interessanten und therapeutisch vielfach ausgenützten physiologischen



* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in Dankbarkeit und tiefer Verehrung gewidmet.

** Derzeitige Anschrift: 4140, Cote St. Catherine Rd. Apt. 6. Montreal, Canada.

¹ L. Dorfman, A. Furlenmeier, C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. Maillamy, J. M. Mueller, E. Schlittler, R. Schwitzer und A. F. St. Andre. Helv. Chim. Acta **37**, 59 (1954).

Wirkungen² hat es nicht an Versuchen gefehlt, Modellsubstanzen dieser Verbindung herzustellen. So stellten schon 1954 Mitarbeiter der Ciba Inc. (Summit)³ neun Substanzen her, in denen der Trimethoxy-benzoat-Rest des Reserpins gegen andere Säurereste ausgetauscht war, und berichteten über Veränderungen der sedativen und hypotensiven Wirkung, die aber nicht näher gekennzeichnet wurden.

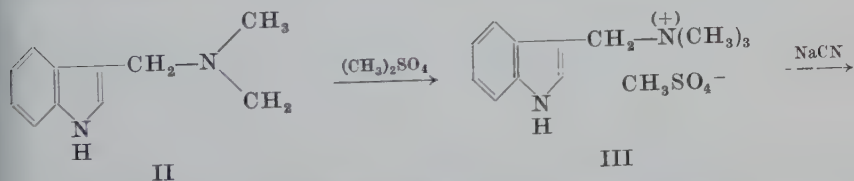
Huebner⁴ beschrieb vier Reserpinderivate, die an dem Indol-Stickstoff substituiert oder Reserpsäureamide waren. Im allgemeinen verlieren diese Verbindungen die charakteristische Wirkung des Reserpins, das N-Methylderivat wirkte sogar als Antagonist.

Eine größere Zahl von Reserpinmodellen stellten Logemann und Mitarbeiter her^{5, 6}, die verschiedene Tetrahydro-4-carboline und Hexadehydro-yohimbane untersuchten und darunter einige stark hypotensiv wirkende Verbindungen fanden.

Onda und Mitarbeiter⁷ haben auch über Reserpin Modelle gearbeitet, und zwar über Indolyläthyl-tetrahydroisochinoline, Tryptaminderivate und Hexadehydro-yohimbane. Über die pharmakologische Wirkung ihrer Verbindungen wurde aber bisher nichts bekannt.

Seit 1954 befaßten wir uns ebenfalls mit der Synthese und pharmakologischen Auswertung von Substanzen, die als Modelle des Reserpins bzw. des Canescins aufzufassen sind. Da sich seinerzeit noch keine Zusammenhänge zwischen der Konstitution und physiologischen Wirkung erkennen ließen, waren wir bemüht — gewissermaßen extensiv — möglichst viele Verbindungstypen herzustellen, um in absehbarer Zeit den aussichtsvollsten Typ finden zu können.

Zuerst stellten wir, vom Gramin (II) ausgehend, auf bekanntem Wege über das Methosulfat (III) und Nitril (IV) das Tryptamin (V) her.



² E. Schlittler, J. A. Schneider und A. J. Plummer, Angew. Chem. **66**, 386 (1954). — J. J. Lewis, J. Pharm. Pharmacol. **8**, 456 (1956).

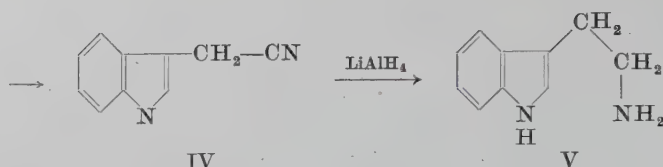
³ A. J. Plummer, W. A. Barrett und R. A. Rutledge, Federation Proc. **13**, 395 (1954).

⁴ C. F. Huebner, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5792 (1954).

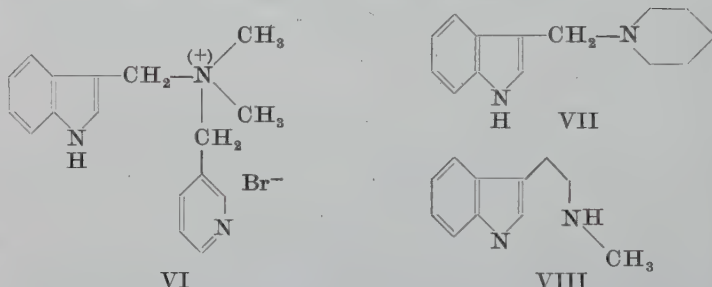
⁵ W. Logemann, L. Almirante, L. Caprio und A. Meli, Chem. Ber. **88**, 1952 (1955).

⁶ W. Logemann, L. Caprio, L. Almirante und A. Meli, Chem. Ber. **89**, 1043 (1956).

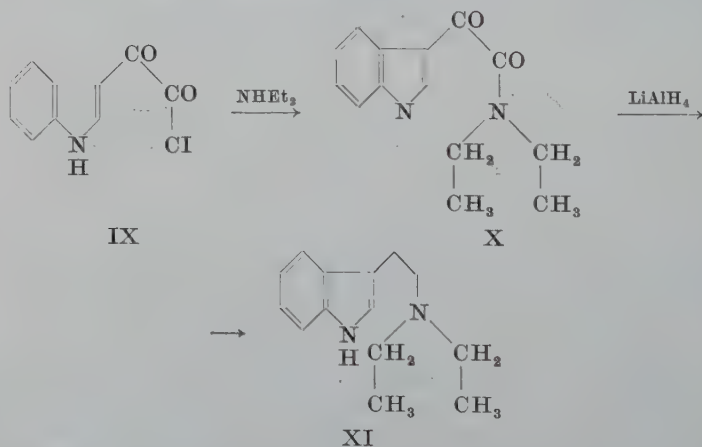
⁷ M. Onda, M. Kavanishi und M. Sasamoto, J. Pharm. Soc. Japan **76**, 409, 472, 967 (1956).



Das Gramin wurde auch mit 3-Brommethyl-pyridin quaternärisiert (VI), mit der Absicht, den Pyridinstickstoff auch zu quaternärisieren und die bis-quaternäre Verbindung zu untersuchen. Diese zu erhalten, gelang uns aber nicht. Es wurde auch das schon bekannte⁸ N-(β -Indolylmethyl)-piperidin (VII) und dessen Jodmethylat hergestellt.



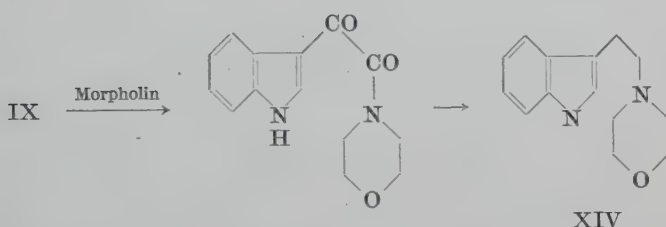
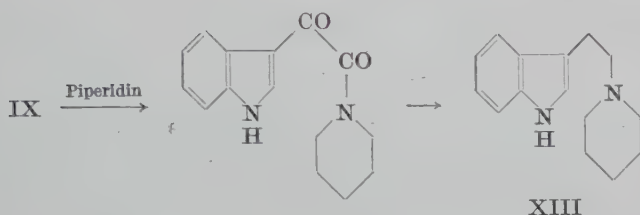
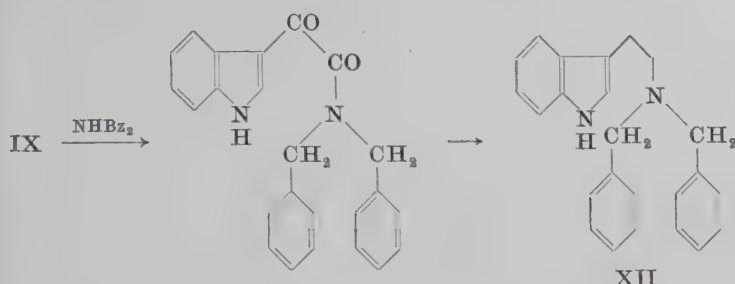
Danach wurden einfache Tryptamin-Abkömmlinge synthetisiert, und zwar das N-Methyltryptamin (VIII) nach *Hoshino* und *Kobayashi*⁹, und mit Hilfe der Methode von *Speeter* und *Anthony*¹⁰ das N,N-Diäthyltryptamin (XI), N,N-Dibenzyltryptamin (XII), N-(3- β -Indolyläthyl)-piperidin (XIII) und -morpholin (XIV).



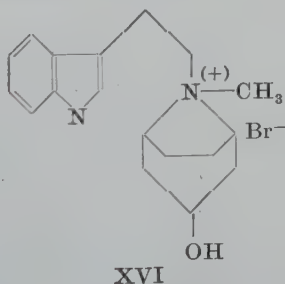
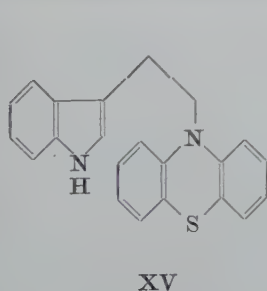
⁸ L. E. Craig und O. S. Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 462 (1949).

⁹ T. Hoshino und T. Kobayashi, Ann. Chem. **520**, 13 (1934).

¹⁰ M. E. Speeter und W. C. Anthony, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 6208 (1954).

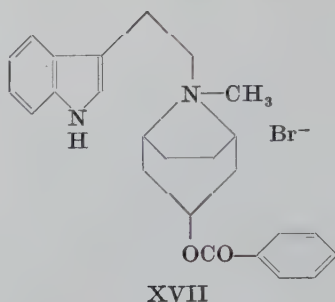


Um zu ähnlichen Verbindungen dieses Typs zu kommen, bedienten wir uns noch einer anderen Methode und stellten (da sie durch das Indolylglyoxylsäureamid nicht gut darstellbar waren) durch die Reaktion der Basen mit 3- β -Indolyl-äthylbromid das N-(3- β -Indolyläthyl)-phenothiazin (XV), N-(3- β -Indolyläthyl)-tropiniumbromid (XVI) und das N-(3- β -Indolyläthyl)-benzoyl- ψ -tropiniumbromid (XVII) her.



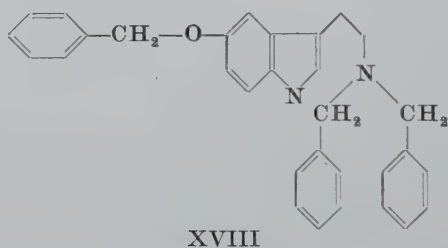
Die katalytische Hydrierung der beiden Tropin-quaternären führte aber nicht zu der erwarteten tertiären Base, sondern zu nicht näher identifi-

zierten Mischprodukten oder ließ sich überhaupt nicht durchführen (bei XVII).



Diese Verbindungen sind schon nicht mehr als Reserpinmodelle im strengen Sinne aufzufassen, können aber aus der jeweiligen Base und Tryptamin, also aus zwei physiologisch an und für sich wirksamen Bestandteilen zusammengesetzt betrachtet werden.

Als Tryptaminderivat ist auch das O,N,N-Tribenzyl-serotonin (XVIII) aufzufassen, das wir hergestellt und untersucht haben.



Die *physiologische Wirksamkeit* der beschriebenen Verbindungen haben wir von dem Gedanken ausgehend untersucht, daß das Reserpin eine charakteristische zentral-sedative Wirkung ausübt, die von einer ebenfalls zentralen hypotensiven Wirkung begleitet wird. Ein echtes Reserpinmodell muß daher nicht bloß eine Blutdrucksenkung (die auch peripher bedingt, also adrenolytisch sein kann) hervorrufen können, sondern die interessante Narkosepotenzierung der Barbiturate oder des Äthanols¹¹ — ebenso wie das Reserpin oder Canescin selbst — zeigen, um eine zentrale, reserpinähnliche Wirkung wenigstens einigermaßen sicherstellen zu können. Die diesbezüglichen Untersuchungen, die von Dr. L. Gyermek durchgeführt worden sind (siehe auch¹²) sind in

¹¹ B. B. Brodie, P. A. Shore, S. L. Silver und R. Pulver, Nature 175 1133 (1955).

¹² E. Gláz, L. Gyermek und Th. Nógrádi, Arch. Int. Pharmacodyn. 109 420 (1956).

der Tabelle 1 zusammengefaßt. Neben der Narkosepotenzierung ist auch die spontane Blutdrucksenkung und eventuelle Antihistaminwirkung vermerkt. Wie ersichtlich, zeigt das Indolyläthyl-piperidin (XIII)

Tabelle 1

Nr.	Verbindung	Narkose-Potenzierung (in Reserpin- wirkung ausgedrückt)	Spontane Blutdruck- senkung	Anmerkung
II	Gramin.....	$< \frac{1}{40}$	—	
III	Gramin-methosulfat.....	$< \frac{1}{40}$	—	
VI	(3'-Methylpyridil)-gramini- um-bromid.....	—	—	
VII	N-(3-Indolylmethyl)- piperidin	—	—	
VII A	N-(3-Indolylmethyl)- piperidin-jodmethylat	—	—	
VIII	N-Methyltryptamin · HCl ...	—	—	
XI	N,N-Diäthyltryptamin · HCl	$\frac{1}{40}$	—	Anti- histamin- wirkung
XII	N,N-Dibenzyltryptamin · HCl	—	—	
XIII	N-(3-β-Indolyläthyl)- piperidin · HCl	$\frac{1}{30}$	1 mg + 5 mg ++	Anti- histamin- wirkung
XIII A	N-(3-β-Indolyläthyl)- piperidin-jodmethylat	—	1 mg + 5 mg ++	
XIV	N-(3-β-Indolyläthyl)- morpholin	$\frac{1}{40}$ — $\frac{1}{80}$	1 mg — 5 mg +	
XV	N-(3-β-Indolyläthyl)-pheno- thiazin	—	5 mg +	
XVI	N-(3-β-Indolyläthyl)- tropinium-bromid.....	—	—	
XVII	N-(3-β-Indolyläthyl)-benzoyl- ψ-tropiniumbromid.....	—	—	
XVIII	O,N,N-Tribenzyl-sero- tonin · HCl.....	—	—	

$\frac{1}{30}$ der Reserpinwirkung im Narkose-Potenzierungs-Test und senkt auch den Blutdruck. Die ziemlich analogen Verbindungen Diäthyltryptamin (XI) und Indolyläthyl-morpholin (XIV) zeigen nur schwächere ($\frac{1}{40}$ bzw. $\frac{1}{40}$ bis $\frac{1}{80}$) Wirkung. Die anderen Substanzen waren wirkungslos, zwar zeigten manche von ihnen adrenolytische Wirkung.

Experimenteller Teil

Gramin (II): Nach Kühn und Stein¹³ mit 90- bis 95%iger Ausbeute hergestellt, aus der 3fachen Menge Aceton umgelöst, Schmp. 132 bis 133°.

Gramin-methosulfat (III): 64,4 g Gramin werden in 560 ml absol. Aceton gelöst und 5,5 ml Eisessig zugegeben. In diese Lösung wird unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 52 ml (1,5 Mol) Dimethylsulfat in 180 ml absol. Aceton und 5,5 ml Eisessig so zugetropft, daß die Temp. höchstens bis 20° steigt. Die Lösung wird trüb und fängt an zu kristallisieren. Bei Zimmertemp. noch 3 Stdn. und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen, abgenutscht, mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet, 88,7 g (84% d. Th.) farblose, derbe, körnige Kristalle, Schmp. 148 bis 150°. Aus der 2fachen Menge von absol. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 154°.

Nach Schöpf und Thesing^{14, 15} in Tetrahydrofuran mit großem Überschuß (5 Mol) Dimethylsulfat arbeitend, haben wir nur öliges Produkt erhalten.

β-Indolyl-acetonitril (IV): Nach Thesing und Schülde¹⁵ mit 70%iger Ausbeute hergestellt.

Tryptamin (V): 9,0 g 85%iges LiAlH₄ werden in 250 ml absol. Äther suspendiert und unter Eiskühlung und Rühren in 1 Std. 25,0 g β-Indolyl-acetonitril, in 250 ml absol. Äther gelöst, zugetropft. (Ohne Kühlung wird der Komplex gummiartig.) Bei Zimmertemp. noch 2 Stdn. gerührt, weitere 2 Stdn. zu gelindem Sieden erhitzt und dann unter Eiskühlung mit 18 ml Wasser vorsichtig zerlegt. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Äther gründlich gewaschen, die Ätherlösung getrocknet, abgedampft, und der Rückstand im Vak. destilliert, Sdp._{0,4}: 159 bis 163°. Ausbeute 17,5 g (68,2% d. Th.).

Über das HCl-Salz gereinigt (Schmp. 246 bis 247° aus Äthanol-Äther) zeigt die Base den Schmp. 115 bis 117°. Sie ist nicht gut haltbar.

(3'-Methylpyridil)-graminium-bromid (VI): 1,5 g Gramin werden in 10 ml absol. Äthanol und 50 ml absol. Äther gelöst und 1,5 g 3-Brommethylpyridin¹⁶ in 50 ml absol. Äther zugegeben. Sofort setzt Kristallisation ein. Über Nacht stehen gelassen, abgenutscht, mit Äther gewaschen, 1,65 g (55% d. Th.) farblose Kristalle, die bei 130° sintern und bei 160° u. Zers. schmelzen. Aus Butanol umkristallisiert, Schmp. 160° (Zers.).

C₁₇H₂₀N₃Br (346,3). Ber. Br⁻ 23,1. Gef. Br⁻ 22,1.

Das Jodmethylat konnte nicht analysenrein erhalten werden.

N-(3-Indolylmethyl)-piperidin (VII): Nach Craig und Tarbell⁸ mit 51,5%iger Ausbeute, Schmp. 158°.

Das Jodmethylat hatte den Schmp. 150 bis 152° statt den angegebenen Schmp. 142 bis 143°.

N-Methyl-tryptamin (VIII): Über das Tosyltryptamin nach Hoshino und Kobayashi hergestellt⁹. Die Detosylierung des Tosylmethyltryptamins mit Anilin · HCl gibt schlechte Ausbeuten (25 bis 30% d. Th.).

¹³ H. Kühn und O. Stein, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 567 (1937).

¹⁴ C. Schöpf und J. Thesing, Angew. Chem. **63**, 377 (1951).

¹⁵ J. Thesing und F. Schülde, Chem. Ber. **85**, 324 (1952).

¹⁶ E. Dehnelt, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 3489 (1900).

β-Indolyl-glyoxylsäure-chlorid (IX)^{10, 17}: 4,1 g Indol werden in 41 ml absol. Äther gelöst, eisgekühlt und unter strengem Ausschluß der Luftfeuchtigkeit langsam 5,86 g (4,1 ml) Oxalylchlorid zugetropft. Es scheiden sich sofort gelbe Kristalle aus. Bei Zimmertemp. 30 Min. stehen gelassen, abgenutscht, mit absol. Äther gewaschen, 6,75 g (94,5% d. Th.), Schmp. 136 bis 138° (Zers.).

β-Indolyl-glyoxylsäure-diäthylamid (X): 4,0 g Indolyl-glyoxylsäure-chlorid werden auf einmal in eine Lösung von 4,2 g (3 Mol) Diäthylamin und 12 ml Wasser gebracht und gründlich verrührt. Die Suspension bleibt 5 Stdn. lang stehen, wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 4,25 g (90,0% d. Th.). Aus 30 ml Methanol umkristallisiert, Schmp. 171 bis 172°.

$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (244,3). Ber. N 12,48. Gef. N 12,51.

N,N-Diäthyl-tryptamin (XI): 2,25 g *β*-Indolyl-glyoxylsäure-diäthylamid werden in 50 ml absol. Tetrahydrofuran heiß gelöst und auf einmal 1,3 g 85%iges $LiAlH_4$ zugegeben. Die Suspension wird gelb, erwärmt sich, wird grau und später grün. 3 Stdn. lang rückfließend gekocht, mit 1,5 ml Wasser zerlegt, der Niederschlag abgenutscht, mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die Lösung fluoresziert schon bei Tageslicht violett, sehr stark aber im UV. Über K_2CO_3 getrocknet, abgedampft, 1,88 g (94,5% d. Th.) gelbliches Öl, das zu einer Kristallmasse erstarrt. Aus 5 ml Benzin (Sdp. 100 bis 120°) umgelöst, 1,60 g farblose Nadeln, die zu Rosetten vereinigt sind. Schmp. 85 bis 88°.

$C_{14}H_{20}N_2$ (216,3). Ber. N 11,08. Gef. N 10,98.

HCl-Salz: 0,8 g Base werden in 15 ml absol. Äther gelöst, 0,5 ml 30%ige Äthanol. Salzsäure langsam zugegeben, die ausgeschiedenen Kristalle aus Äthanol-Äther und Äthanol-Äthylazetat umkristallisiert, Schmp. 168 bis 169°.

β-Indolyl-glyoxylsäure-dibenzylamid: 1,0 g Indolyl-glyoxylsäure-chlorid werden in 20 ml Benzol suspendiert und 2,0 ml (2,02 Mol) Dibenzylamin zugegeben. Es erwärmt sich spontan. Kurz aufgekocht, scheidet sich Dibenzylamin · HCl aus, dem das Reaktionsprodukt auch beigemischt ist. Über Nacht stehen gelassen, abgenutscht, getrocknet, der Niederschlag in 30 ml Äthanol gelöst, 30 ml Wasser zugegeben, scheiden sich Kristalle ab. Nach dem Abkühlen abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet, 1,25 g (70,4% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 177,5 bis 178,0°.

$C_{24}H_{20}O_2N_2$ (368,4). Ber. N 7,60. Gef. N 7,64.

N,N-Dibenzyl-tryptamin (XII): 3,9 g Indolyl-glyoxylsäure-dibenzylamid werden in 60 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 1,6 g 85%igem $LiAlH_4$ in 20 ml absol. Tetrahydrofuran in 20 Min. zugetropft. Noch 2 Stdn. rückfließend gekocht, mit 4,8 ml Wasser zersetzt, abgenutscht, das Lösungsmittel abgedampft, bleiben 3,40 g (94,2% d. Th.) eines gelblichen zähen Öles zurück. Da die Base nicht kristallisierte, wurde sie in absol. Äthanol zum HCl-Salz umgesetzt, Schmp. 214 bis 215°.

$C_{24}H_{24}N_2 \cdot HCl$ (376,0). Ber. N 7,44. Gef. N 7,35.

β-Indolyl-glyoxylsäure-piperidid: 4,0 g Indolyl-glyoxylsäure-chlorid werden in 20 ml absol. Aceton gelöst und 5,0 g (3 Mol) Piperidin zugegeben. Die gelbe Lösung wird momentan farblos und warm. Nach 1 Std. wird der

¹⁷ M. Giua, Gazz. chim. ital. 54, 593 (1924); Chem. Zbl. 1924 II, 2153.

größte Teil des Acetons im Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet. Ausbeute 4,15 g (84,0% d. Th.) farblose Nadeln. Aus 30 ml Methanol und 20 ml Wasser umkristallisiert, Schmp. 179 bis 180°.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$ (256,3). Ber. N 10,92. Gef. N 10,45.

N-(3- β -Indolyläthyl)-piperidin (XIII): 2,50 g Indolyl-glyoxylsäure-piperidid werden in 50 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und 1,5 g 85%iges $LiAlH_4$ zugegeben. Die Suspension wird gelb und dann grün. 3 Stdn. lang rückfließend gekocht, über Nacht stehen gelassen, die graue Suspension mit 2 ml Wasser zersetzt, abgenutscht und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Stark fluoreszierende farblose Lösung. Über K_2CO_3 getrocknet, im Vak. verdampft, 2,0 g (90,0% d. Th.) gelbliche Kristalle. Aus Benzin oder der 5fachen Menge Äthanol umgelöst, Schmp. 149 bis 150°.

$C_{15}H_{20}N_2$ (228,3). Ber. N 12,26. Gef. N 11,95.

HCl-Salz aus Äthanol glänzende Blättchen, Schmp. 220 bis 221°.

Pikrat aus Äthanol Schmp. 166 bis 167°.

Jodmethylat: 0,50 g Base werden in 5 ml absol. Aceton gelöst und zu der stark violett fluoreszierenden Lösung 0,65 g (0,3 ml) Methyljodid zugegeben. Die Fluoreszenz erlischt sofort und es scheiden sich Kristalle ab. Nach 10 Min. in Eiswasser abgekühlt, abgenutscht, mit Aceton gewaschen, 0,61 g (75,3% d. Th.) farblose Kristalle. Aus 15 ml absol. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 204°.

$C_{16}H_{23}N_2J$ (370,2). Ber. J- 34,28. Gef. J- 33,7.

β -Indolyl-glyoxylsäure-morpholid: 1,67 g Indolyl-glyoxylsäure-chlorid werden zu einer Lösung von 5 ml Morpholin in 10 ml Wasser gegeben. Die Lösung erwärmt sich ein wenig und wird farblos. Nach 2 Stdn. abgenutscht mit Wasser gewaschen, getrocknet, 1,75 g (88,0% d. Th.) farblose Kristalle. Schmp. 184 bis 185°. Aus 10 ml Methanol + 10 ml Wasser umkristallisiert, Schmp. 185,0 bis 185,5°.

$C_{14}H_{14}O_3N_2$ (258,2). Ber. N 10,85. Gef. N 10,81.

N-(3- β -Indolyläthyl)-morpholin (XIV): 1,27 g Indolyl-glyoxylsäure-morpholid werden in 20 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und in eine Suspension von 0,8 g 85%igem $LiAlH_4$ in 10 ml absol. Tetrahydrofuran eingetropft. Die Lösung erwärmt sich stark und es scheidet sich ein gelber Komplex aus, der dann wieder in Lösung geht. 2 Stdn. rückfließend gekocht, mit 1 ml Wasser zersetzt, abgenutscht, die farblose Lösung fluoresziert sehr stark violett. Über K_2CO_3 getrocknet (die Fluoreszenz wird schwächer), abgedampft, es bleiben 1,10 g (97% d. Th.) einer öligen Kristallmasse zurück.

Diese wird in Äther gelöst, mit 5%iger Salzsäure mehrmals ausgeschüttelt, die wäbr. Lösungen mit Aktivkohle behandelt, alkalisiert, mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Abdampfen wird der Rückstand aus 4 ml Methanol + 4 ml Wasser umkristallisiert, Ausbeute 0,35 g (31,0% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 145 bis 147°.

$C_{14}H_{18}ON_2$ (230,3). Ber. N 12,16. Gef. N 12,21.

Alle Salze werden klebrig und zersetzen sich langsam, ausgenommen das *Pikrat* (aus Äthanol, Schmp. 193 bis 195°).

N-(3- β -Indolyläthyl)-phenothiazin (XV): 0,50 g Phenothiazin und 0,57 g 3- β -Indolyl-äthylbromid¹⁸ werden in 20 ml absol. Aceton gelöst, 0,7 g fein gepulvertes K₂CO₃ zugegeben und 10 Stdn. lang rückfließend gekocht. Nach dem Filtrieren wird im Vak. eingedampft, der Rückstand in 10 ml Äthanol gelöst, abgekühlt und von einer kleinen Menge ausgeschiedener Substanz filtriert. Die Lösung wird mit 2 ml Wasser versetzt, einige Stdn. stehen gelassen, abgenutscht, mit 80%igem Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,20 g (33% d. Th.) gelbliche Kristalle, die nach Umkristallisieren aus 80%igem Äthanol bei 159 bis 162° schmelzen.

C₂₂H₁₈N₂S (242,4). Ber. S 13,2. Gef. S 12,4.

N-(3- β -Indolyläthyl)-tropinium-bromid (XVI): 0,5 g Tropin und 0,8 g 3- β -Indolyl-äthylbromid werden in 5 ml absol. Äthanol 3 Stdn. lang rückfließend gekocht, bis es plötzlich zu einer festen Masse erstarrt. Abgenutscht, mit Äthanol gewaschen, 0,70 g (54,0% d. Th.) farblose Kristalle. Aus absol. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 262 bis 263°.

C₁₈H₂₅ON₂Br (365,3). Ber. N 7,67. Gef. N 7,52.

N-(3- β -Indolyläthyl)-benzoyl- ψ -tropinium-bromid (XVII): 0,64 g Tropacocain (Base) werden mit 0,60 g 3- β -Indolyläthylbromid in 5 ml absol. Äthanol 3 Stdn. lang rückfließend gekocht, über Nacht bei 0° stehen gelassen, die ausgeschiedenen Kristalle (Schmp. 275 bis 276° Zers.) filtriert. Die Mutterlauge wird eingedampft, das erhaltene gelbe Öl kristallisierte nach 2 Monaten. Bei dem Anreiben mit Aceton zerfällt es vollkommen in Kristalle. Aus absol. Äthanol umkristallisiert, 0,60 g (49,2% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 246 bis 248°.

C₂₅H₂₉O₂N₂Br (469,4). Ber. N 5,97. Gef. N 5,80.

O,N,N-Tribenzyl-serotonin (XVIII): Nach Speeter und Anthony¹⁰ hergestellt, Schmp. 103 bis 104° (aus Methanol). Das HCl-Salz schmilzt bei 232°.

Die Analysen wurden von Frau E. Lukács-Toldy, Frau Dr. L. Szabó und ihren Mitarbeitern ausgeführt, Frau A. Pálmay leistete vorzügliche technische Assistenz. Allen sagen wir besten Dank.

¹⁸ S. Akabori und K. Saito, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2245 (1930).

Die Ultraviolettabsorption von Derivaten der Cyclohexadienone

(Chinolacetate und verwandte Verbindungen)

Von

J. Derkosch und W. Kaltenegger

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 19. Juni 1957)

Es wird gezeigt, daß auf Grund der UV-Spektren eine Unterscheidung zwischen ortho- und para-Chinolacetaten möglich ist. Ferner werden charakteristische Unterschiede zwischen ortho-Chinolacetaten und ortho-Chinondiacetaten diskutiert. Assoziationen zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel bzw. intramolekulare Brückenbindungen und deren Einfluß auf das Absorptionsspektrum wurden genau untersucht. Es gelang, alle Absorptionsbanden der untersuchten Verbindungen zu interpretieren.

Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf Phenole usw. entstehen in wechselnder Ausbeute Chinolacetate¹, welche ortho- oder parachinoid-Struktur im Sinne der weiter unten wiedergegebenen Formelbilder aufweisen. Als wesentliches Hilfsmittel zur Klärung der Frage, ob eine bestimmte Verbindung der Reihe der ortho- oder jener der para-Chinolacetate zuzuordnen sei, erwies sich das UV-Spektrum der Chinolacetate². In Anlehnung an Untersuchungen bei Chinonen³ war zu erwarten, daß die ortho-Chinolacetate längerwellig absorbieren als die para-Isomeren. Dies wurde bei den Chinolacetaten bestätigt gefunden. Die Spektren wurden ausschließlich in Alkohol gemessen und auf eine nähere Unter-

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely in steter Verehrung zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

¹ F. Wessely, G. Lauterbach-Keil und F. Sinwel, Mh. Chem. **81**, 81 (1950). — F. Wessely, J. Kotlan und W. Mettesics, *ibid.* **85**, 69 (1954).

² F. Wessely und F. Sinwel, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950).

³ St. Goldschmidt und F. Gräf, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1859 (1928).

uchung der UV-Absorption dieser interessanten Verbindungsklasse nicht eingegangen.

Diese sollte nachgetragen werden; es sollten Messungen bei höheren Konzentrationen und in anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden und insbesondere untersucht werden, ob nicht weitere konstitutionelle Informationen aus den UV-Spektren zu erhalten wären.

Wir haben ortho- und para-Chinolacetate, ortho- und para-Chinole, Verbindungen, in welchen die OAc-Gruppe der Chinolacetate durch die CHCl_2 -Gruppe ersetzt ist und schließlich ortho-Chinondiacetate in den Kreis unserer Betrachtungen einbezogen. Die folgende Formelübersicht stellt die gemessenen Verbindungen zusammen.

Außer den Parallelen, die sich beim Vergleich der Chinolacetatspektren mit jenen der Chinone³ ergeben, war die Untersuchung der Spektren

„ortho-chinoid“

$R_1' = \text{OCOCH}_3$ Chinolacetate

„para-chinoid“

$R_1' = \text{OCOCH}_3$ Chinolacetate

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
I	CH_3	H	H	H	H
II	CH_3	H	H	CH_3	H
III	CH_3	H	CH_3	H	CH_3
IV	C_6H_5	H	H	H	H
V	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$		H	H

$R_1' = \text{OH}$ Chinole

VIII	wie III
IX	wie V

$R_1' = \text{CHCl}_2$

XII	CH_3	H	H	H	H
XIII	CH_3	H	H	CH_3	H

$R_1' = R_1 = \text{OCOCH}_3$ Chinondiacetate

XIV	H	H	H	H
XV	H	CH_3	H	H
XVI	H	H	H	CH_3

	R_1	R_2	R_3
VI	CH_3	H	H
VII	CH_3	CH_3	CH_3

$R_1' = \text{OH}$ Chinole

X	wie VI
XI	wie VII

der angeführten Verbindungen durch verschiedene Untersuchungen der Spektren ungesättigter Ketone erleichtert.

Vergleicht man nämlich die Spektren von Phoron und Crotylidenacetox (gemessen in Alkohol)⁴, Verbindungen, die den Chinolacetaten in der Anzahl und Zahl der konjugierten Chromophore weitgehend ähneln, so fällt auf, daß beide ungesättigte Ketone ein Vormaximum um 340 m μ aufweisen und ein Hauptmaximum bei 260 bzw. 280 m μ . Erwartungsgemäß zeigt das Phoron das kürzerwellige Hauptmaximum. Nach Scheibe⁵ ist das wenig intensive Vormaximum dem CO-Chromophor zuzuschreiben, es entspricht einem erst durch die Schwingung der CO-Gruppe erlaubten Übergang eines p-Elektrons der CO-Gruppe⁶. Die längerwellige Hauptbande ist der Anregung des konjugierten Systems zuzuschreiben. In Hexan wird nun zum Unterschied gegenüber alkoholischen Lösungen die Vorbande bathochrom, die Hauptbande hypsochrom verschoben. Diese charakteristische Bandenverschiebung beim Wechsel des Lösungsmittels erlaubt nach Burawoy eine Zuordnung der Vorbande (als R-Band bezeichnet) und der Hauptbande (als K-Band bezeichnet). Das R-Band solcher offenkettiger ungesättigter Ketone zeigt in Hexan keine Feinstruktur. Erst endocyclische ungesättigte Ketone zeigen in Hexan eine Feinstruktur⁸; dies ist offenbar auf den starren Bau⁹ solcher cyclischer Ketone gegenüber den beweglichen offenkettigen Ketonen zurückzuführen. Die Feinstruktur des R-Bandes solcher endocyclischer Ketone in Hexan wurde ausführlich von Cookson¹⁰ untersucht. Er schreibt die Aufspaltung des R-Bandes der Überlagerung des Elektronenüberganges mit der Valenzschwingung der angeregten CO-Gruppe zu.

Die Ergebnisse der eigenen Messungen an den oben erwähnten Verbindungen sind in den Abb. 1 bis 4 und den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Wie bereits erwähnt, waren die Spektren der Verbindungen III, VI, VII, X, XI, XIV und XV bereits in Alkohol gemessen worden^{2, 11}; eine Wiederholung dieser Messungen aber aus verschiedenen Gründen erforderlich. Besonders im Hinblick auf die häufig bei kleinen molaren Extinktionskoeffizienten liegenden R-Banden war eine Ergänzung bereits bestehender Messungen nötig. Die Chinondiacetate wurden in Eisessig als polarem Lösungsmittel gemessen, da dort die Frage nach einer Wechselwirkung zwischen gelösten Molekülen und Lösungsmittel von besonderem Interesse war und zudem keine auffallenden Unterschiede der Spektren in Eisessig gegenüber jenen in Alkohol zu erwarten waren. Als unpolare Lösungsmittel wurden Hexan, Heptan oder Cyclohexan

⁴ R. T. Holman, W. O. Lundberg und G. O. Burr, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1386 (1945).

⁵ G. Scheibe, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 586 (1925).

⁶ H. Hartmann, Z. physik. Chem. 195, 58 (1950).

⁷ A. Burawoy, J. Chem. Soc. London 1939, 1177.

⁸ Y. R. Naves und G. Papazian, Helv. Chim. Acta 25, 1023 (1942).

⁹ Vgl. G. Kortüm und G. Dreesen, Chem. Ber. 84, 182 (1951).

¹⁰ R. C. Cookson und S. H. Dandegaonker, J. Chem. Soc. London 1953, 1651.

¹¹ F. Wessely und J. Kotlan, Mh. Chem. 84, 291 (1953).

	R-Band						K-Band	B-Band
	A	B	C	D	E	F		
I 2-Methyl-o-chinolacetat	(241)	253	265	277			342 4880	
II 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat	56 (247)	154 (262)	222	214			345	
III Mesityl-o-chinolacetat	61 (248)	153 (260)	207	282			5460	
IV 2-Phenyl-o-chinolacetat	10 (241)	27 (253)	39 (265)	42 (286)			328	
V 1-Methyl-1,2-naphthochinolacetat ..	78 (254)	227 (266)	328 (274)	302			331	372
VI 4-Methyl-p-chinolacetat	68 (246)	187 (256)	278 (266)	281	289	301	4090	3020
VII Mesityl-p-chinolacetat	5 (253)	10 (265)	14 (276)	16 (283)	13 (292)	10 (303)	337	424
VIII Mesityl-o-chinol	7	16	22	24	21	17	10240	16120
IX 1-Methyl-1,2-naphthochinol				(280)		(313)	442	436
X 4-Methyl-p-chinol	246	(256)	266	278	289	300	14720	423
XI Mesityl-p-chinol	9 (253)	12 (265)	17 (277)	19 (284)	19 (292)	18	5860	433
XII 2-Methyl-2-dichloromethylcyclohexadien-(3,5)-on-(1)	5 (244)	14 (256)	20 (269)	21	19		329	17350
XIII 2,5-Dimethyl-2-dichloromethylcyclohexadien-(3,5)-on-(1)	30 (244)	85 (256)	122	128			457	15970
XIV 2-Hydroxy-o-chinoldiacetat							17290	
XV 4-Methyl-2-hydroxychinoldiacetat ..							(385)	
XVI 6-Methyl-2-hydroxychinoldiacetat ..							1270	
							339	
							5750	
							338	
							6960	
							331	
							4150	
							326	
							4060	
							379	
							4110	

Die obere, kursiv gedruckte Zahl gibt die Wellenzahl ν' ($\text{cm}^{-1} \cdot 10^{-2}$) in $0,1 \text{ mm}^{-1}$ an, die untere den Extinktionskoeffizienten ϵ . Eingeklammerte Zahlen beziehen sich auf Inflexionen

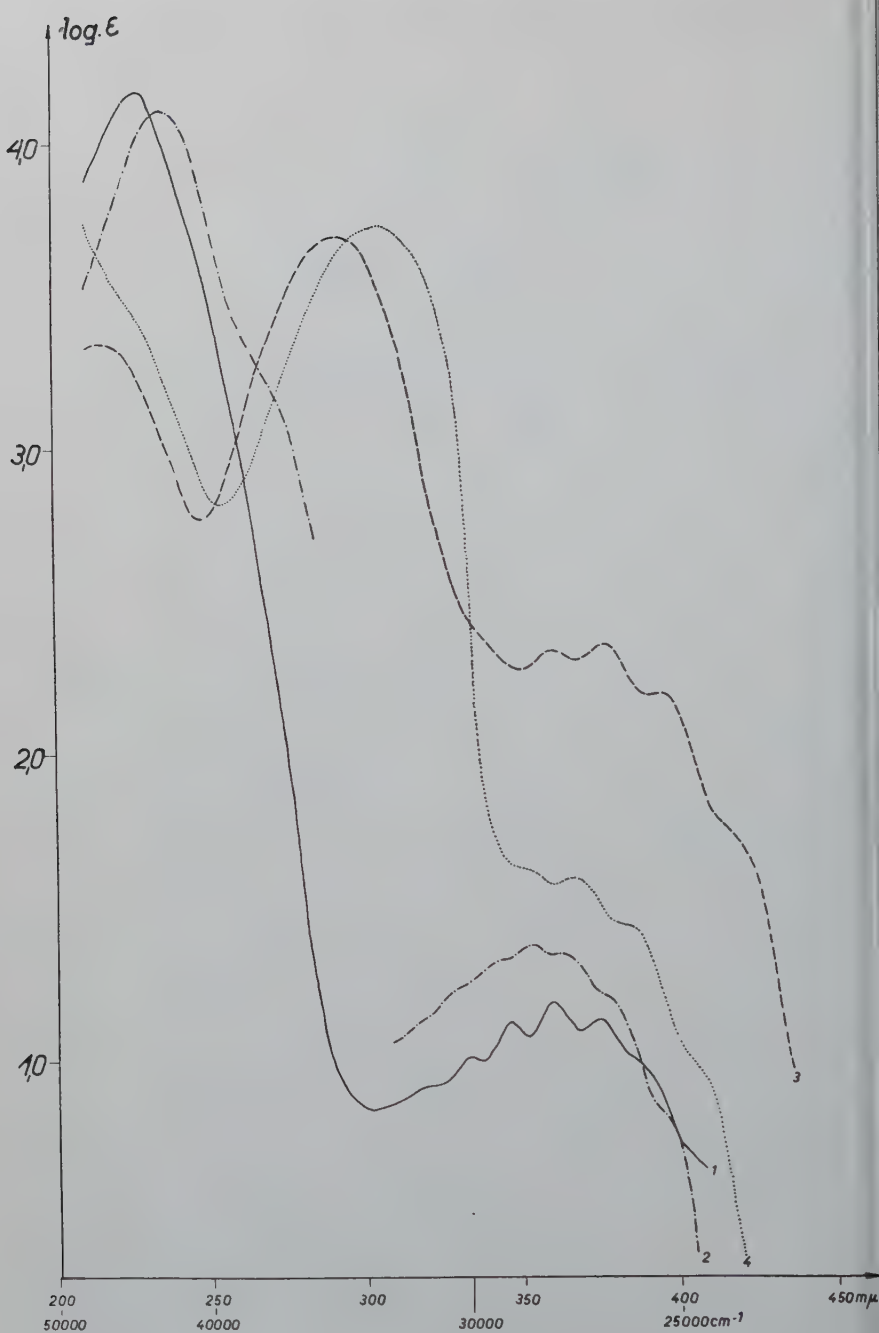


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren

- | | |
|----------------------------------|------------|
| 1... VI: 4-Methyl-p-chinolacetat | } in Hexan |
| 2... VII: Mesityl-p-chinolacetat | |
| 3... I: 2-Methyl-o-chinolacetat | |
| 4... III: Mesityl-o-chinolacetat | |

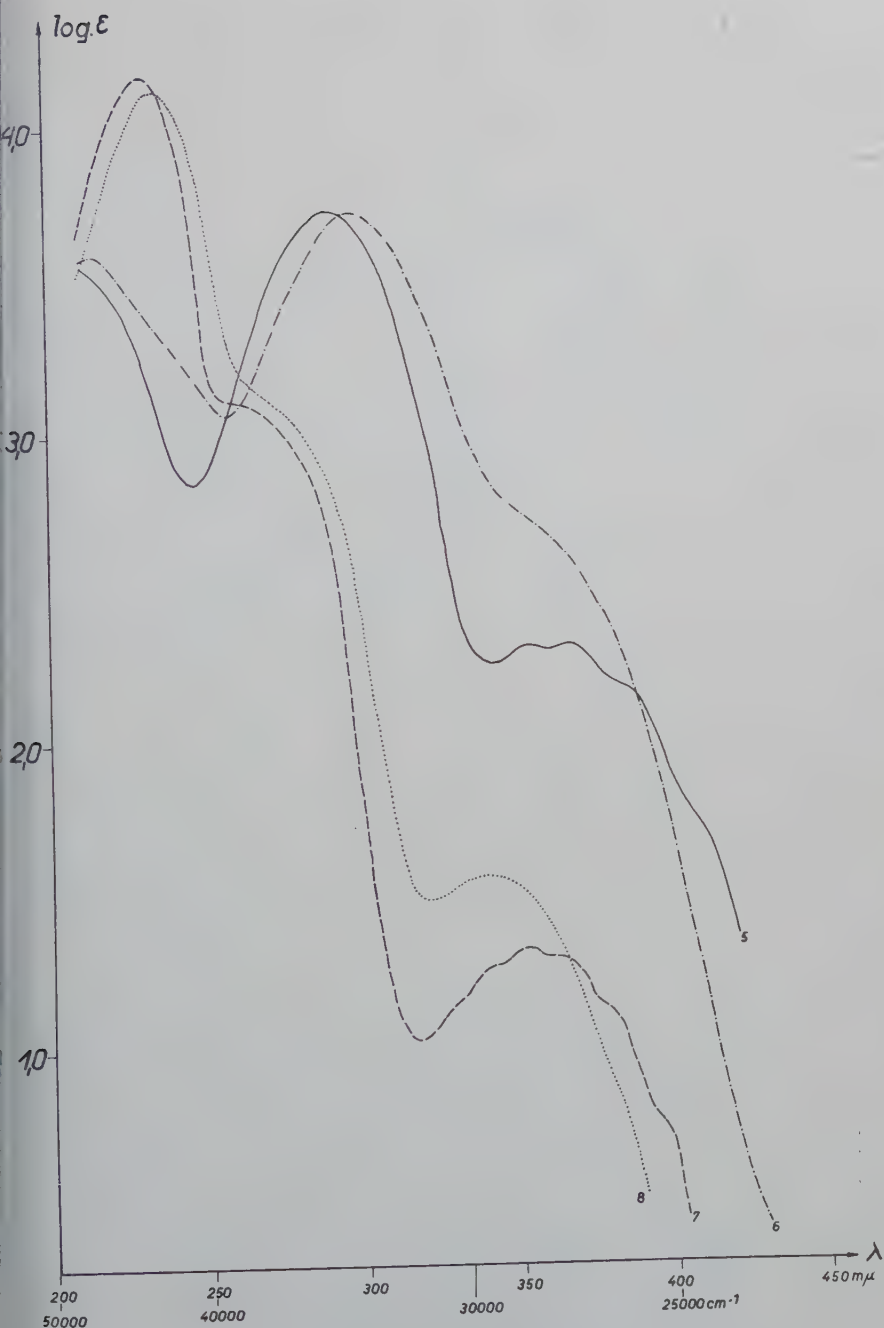


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren

- 5... II: 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat in Hexan
- 6... II: 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat in Äthanol
- 7... XI: Mesityl-p-chinol in Hexan
- 8... XI: Mesityl-p-chinol in Äthanol

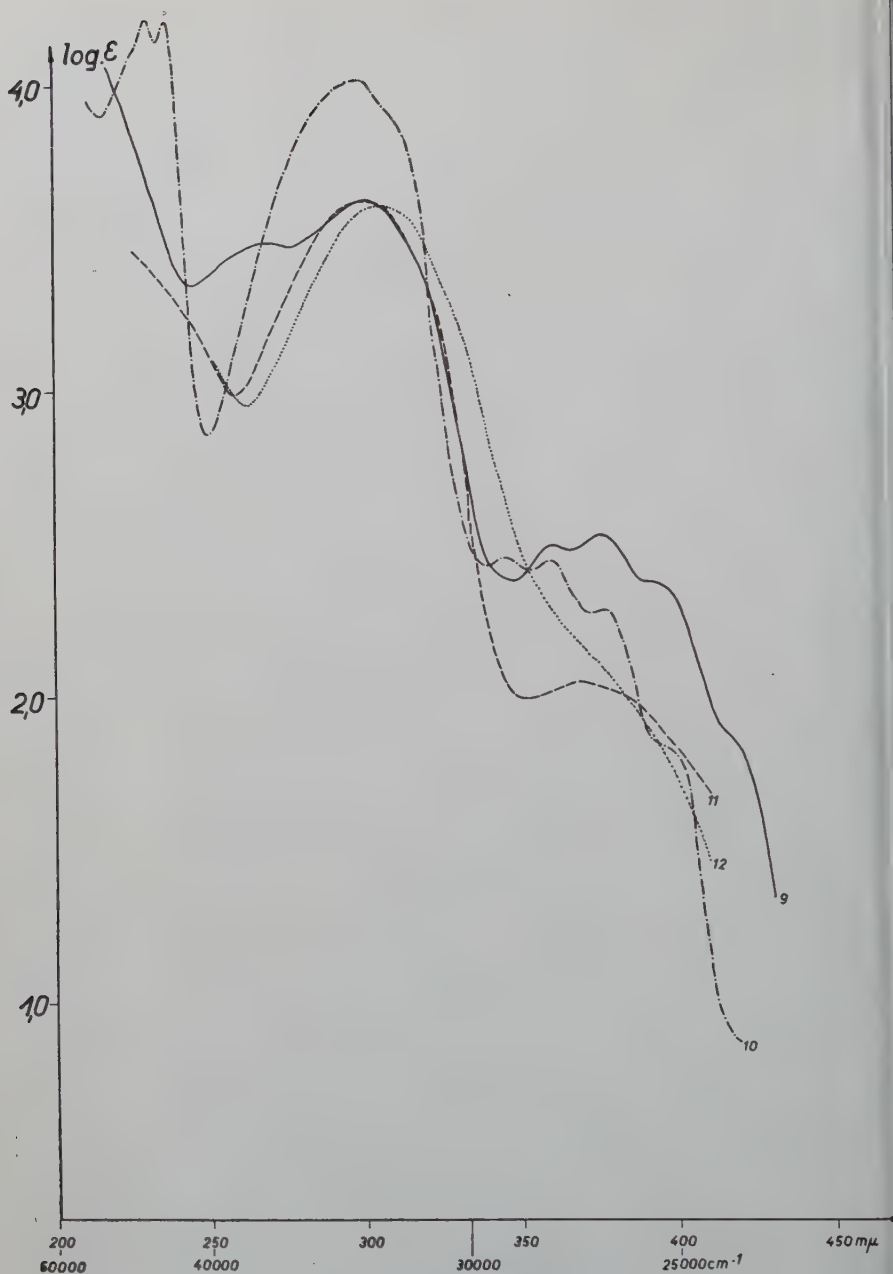


Abb. 3. UV-Absorptionsspektren

- | | | |
|-------|-------------------------------------|---------------|
| 9... | IV: 2-Phenyl-o-chinolacetat | } in Hexan |
| 10... | V: 1-Methyl-1,2-naphthochinolacetat | |
| 11... | XIV: 2-Hydroxy-o-chinoldiacetat | in Cyclohexan |
| 12... | XIV: 2-Hydroxy-o-chinoldiacetat | in Eisessig |

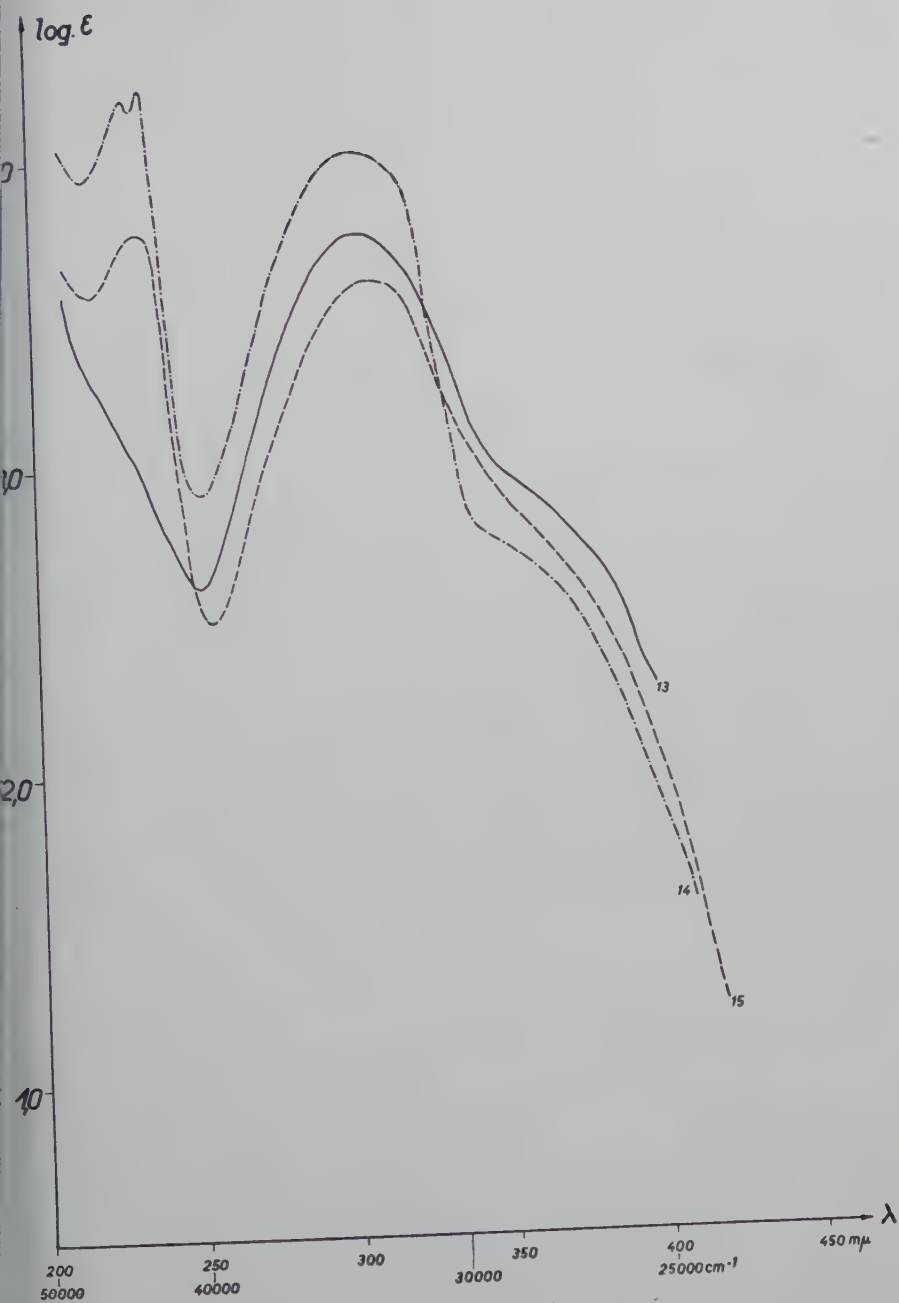


Abb. 4. UV-Absorptionsspektren

- | | |
|--------------------------------------|------------|
| 13... VIII: Mesityl-o-chinol | } in Hexan |
| 14... IX: 1-Methyl-1,2-naphthochinol | |
| 15... IX: 1-Methyl-1,2-naphthochinol | in Äthanol |

Tabelle 2. B-, K- und R-Banden von Chinolacetaten und verwandten Verbindungen (Lösungen in Äthanol)

	R-Band	K-Band	B-Band	
I 2-Methyl-o-chinolacetat	(282) 493	334 5440		
II 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat . . .	(286) 588	336 5350		
III Mesityl-o-chinolacetat	(280) 802	321 3630		
IV 2-Phenyl-o-chinolacetat	(271) 427	327 3360	371 3500	
V 1-Methyl-2,3-naphtho- chinolacetat	(282) 749	326 11030	421 15720	(4290) 14450
VI 4-Methyl-p-chinolacetat	294 22	421 16350		
VII Mesityl-p-chinolacetat	293 42	(364) 412 2150 13280		
VIII Mesityl-o-chinol	(275) 1270	320 5350		
IX 1-Methyl-1,2-naphthochinol . . .	(277) 598	323 4120	424 5790	(4290) 5760
X 4-Methyl-p-chinol	297 328	442 17660		
XI Mesityl-p-chinol	294 37	(366) 425 1300 13560		
XII 2-Methyl-2-dichloromethyl- cyclohexadien-(3,5)-on-(1) . .	(278) 199	333 8100		
XIII 2,5-Dimethyl-2-dichloro-me- thylcyclohexadien-(3,5)-on-(1)	(278) 236	334 13730		

(Lösungen in Eisessig)

XIV 2-Hydroxy-o-chinoldiacetat . . .	(268) 132	327 3910		
XV 4-Methyl-2-hydroxy-o-chinol- diacetat	(267) 131	326 4560		
XVI 6-Methyl-2-hydroxy-o-chinol- diacetat		318 4060		

Die obere, kursiv gedruckte Zahl gibt die Wellenzahl ν' ($\text{cm}^{-1} \cdot 10^{-2}$) im $0,1 \text{ mm}^{-1}$ an, die untere den Extinktionskoeffizienten ϵ . Eingeklammerte Zahlen beziehen sich auf Inflexionen.

hexan verwendet, fallweise auch Dioxan und Tetrachlorkohlenstoff. Die Verwendung der verschiedenen Kohlenwasserstoffe erklärt sich aus der häufig außerordentlich geringen Löslichkeit der untersuchten Ver-

bindungen in aliphatischen gesättigten Kohlenwasserstoffen, jene des Tetrachlorkohlenstoffs daraus, daß auch Messungen in Mischungen mit absolutem Alkohol vorgenommen wurden. Die Unterschiede der Spektren in den verschiedenen unpolaren Lösungsmitteln sind aber sehr gering und im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen ohne Belang. Die Messungen wurden zum überwiegenden Teil mit einem selbstregistrierenden Spektralphotometer Beckman DK 1¹² ausgeführt, nur vereinzelte Messungen wurden mit einem Unicam-Spektralphotometer SP 500 durchgeführt.

In der Abb. 1 sind die Spektren der ortho- und para-Methyl- bzw. Mesitylchinolacetate in Hexan angegeben. Es fällt auf, daß das p-Mesitylchinolacetat in diesem Lösungsmittel offenbar nicht dem *Lambert-Beer*-schen Gesetz gehorcht. Bei jenen Wellenlängen, bei denen die Verdünnung aus meßtechnischen Gründen um den Faktor 5 oder 10 zu steigern war, trat ein außerhalb jeder Fehlergrenze liegender Sprung in der abgelesenen Extinktion ein. Der untere Kurvenast wurde mit einer Konzentration von 0,43 g/l, der obere Kurvenast mit einer solchen von 0,0114 g/l ermittelt. Wir haben diese Ungültigkeit des *L.-B.*-Gesetzes nicht weiter untersucht und können daher über ihre Ursache nichts aussagen.

Diese vier genannten Verbindungen zeigen im Bereiche zwischen 330 und 400 m μ eine Bande mit ausgeprägter Schwingungsstruktur. Die Intensität dieses R-Bandes liegt bei den p-Verbindungen bei um etwa eine Zehnerpotenz kleineren Extinktionswerten als bei den o-Verbindungen. Dieser Unterschied ist wenigstens teilweise darauf zurückzuführen, daß die R-Bande der o-Chinolacetate noch im langwelligen Bandenfuß der intensiven K-Bande liegt und dadurch angehoben wird; bei den para-Chinolacetaten liegen R- und K-Band soweit auseinander, daß das R-Band durch das intensive K-Band praktisch nicht mehr angehoben und damit verändert wird.

Weiters ist aus der Abb. 1 zu entnehmen, daß die Trimethylverbindungen (Mesityl-) eine geringer ausgeprägte Schwingungsstruktur des R-Bandes zeigen als die Monomethylchinolacetate. Das steht mit bekannten Befunden an cyclischen Ketonen¹⁰ in guter Übereinstimmung. Als Erklärung darf wohl angenommen werden, daß Rotations- und Oszillationsbewegungen der Methylgruppe nur schwach, aber merklich mit der CO-Gruppe koppeln und daher die einzelnen Terme des angeregten Zustandes nur wenig beeinflußt werden, immerhin aber so stark, daß eine merkliche Verwischung der Feinstruktur mit steigender Zahl der Methylgruppen im Molekül eintritt. Auch auf die Lage des R-Bandes

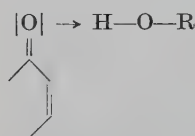
¹² Für die leihweise Überlassung des Gerätes sind wir der Firma Beckman-München und deren österreichischer Vertretung, der Firma Inula-Wien, zu großem Dank verpflichtet.

haben die Methylgruppen einen nur kleinen, aber ebenfalls merklichen Einfluß¹⁰.

Daß die Zuordnung dieser wenig intensiven Vorbande als R-Bande zutreffend ist, wird durch die Alkoholspektren dieser Verbindungen in Gegenüberstellung zu den Hexanspektren bewiesen. Erstens wird die von *Burawoy* geforderte Blauverschiebung in Alkohol in allen Fällen gefunden (vgl. die entsprechenden Angaben in den Tabellen 1 und 2) und es geht die Feinstruktur in Alkohol verloren.

Bei den para-Chinolderivaten ist die Vorbande — wie bereits erwähnt — von der kurzwelligen intensiven K-Bande gut abgesetzt und es bleibt daher diese in Alkohol als flaches Maximum erhalten. Bei dem ortho-Isomeren sind aber R- und K-Band einander so genähert, daß bei einem Verwischen der Feinstruktur meist nur mehr eine Inflexion für das R-Band beobachtet wird.

Das Verlorengehen der Feinstruktur in Alkohol kann so verstanden werden, daß eine Assoziation des Alkohols an die Ketogruppe angenommen



wird. Darin nimmt nun der Wasserstoff der Brückenbindung keine feste Position mehr ein, die Schwingungszustände werden unscharf, damit auch die durch die Schwingung der angeregten CO-Gruppe aufgespaltenen Elektronenterme und im Spektrum werden schließlich nicht mehr als Einzelbanden erfaßt. Versuche, durch Mischungsreihen Tetrachlorkohlenstoff (als unpolares Lösungsmittel)-Alkohol Aussagen über diese Assoziation machen zu können, scheiterten an der zu geringen Genauigkeit der Messungen.

Die Differenzen der Schwingungszahlen der einzelnen Bandenmaxima der aufgelösten R-Bande betragen im Mittel 1100 bis 1300 cm⁻¹ und das ist befriedigend genau die Frequenz einer angeregten CO-Gruppe^{10, 13}.

Da es sich bei der Ermittlung dieser Differenzen um kleine zwischen großen Beträgen handelt, ist die Bestimmung nicht genau. Die Genauigkeit mit der die Maxima der Vorbande bestimmbar waren, betrugen etwa 1 mμ und die Differenz der Maxima weist daher einen Fehler von 100 bis 200 cm⁻¹ auf.

Diese charakteristische Aufspaltung der R-Bande zeigen von den untersuchten Verbindungstypen alle Chinolacetate, die para-Chinole und die chlorhaltigen Produkte XII und XIII. Demgegenüber zeigen die ortho-Chinole und die ortho-Chinondiacetate in unpolaren Lösungsmitteln keine Aufspaltung des R-Bandes.

Die ortho-Chinolstruktur der Verbindung IX darf als weitgehend gesichert angesehen werden¹⁴. Beim Mesityl-ortho-chinol¹⁵ ist zwar eine prä-

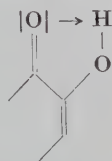
¹³ A. Lüthy, Z. physik. Chem. **107**, 285 (1923).

¹⁴ Siehe Dissertation P. Kletzl, Univ. Wien (1957).

¹⁵ F. Wessely, A. Siegel, P. Stockhammer, F. Antony und P. Kletzl, erscheint demnächst.

parative Acetylierung zum Chinolacetat nicht gelungen, andererseits sind aber andere chemische Befunde sowie die UV- und IR-Spektren in bester Übereinstimmung mit der ortho-Chinolstruktur. Besonders das UV-Spektrum läßt sich nur unter Annahme dieser Struktur zu deuten. Die Kurve des Mesityl-ortho-chinolacetates (Kurve 4 der Abb. 1) und jene des freien Chinols (Kurve 13 der Abb. 4) zeigen die große und nur bei Annahme einer ortho-chinolstruktur plausible Ähnlichkeit der beiden Absorptionsspektren.

Beide gemessenen ortho-Chinole zeigen in Hexanlösung keine Aufspaltung der R-Bande; man kann dies verstehen, wenn man eine intramolekulare Brückenbindung zwischen der OH- und CO-Gruppe annimmt. Analog wie dies weiter oben für die Assoziation des Alkohols angenommen wurde, muß man auch hier annehmen, daß durch die H-Brücke die Terme des angeregten Zustandes unscharf werden und damit die beobachtete Verwischung der Feinstruktur bis zur Inflexion auftritt. para-Chinole in Hexan zeigen die Feinstruktur, da bei diesen eine solche intramolekulare Brückenbindung nicht möglich ist. Zugleich beweist dieser Umstand, daß es sich im Falle der ortho-Chinole um intra- und nicht um intermolekulare Brückenbindungen handelt, was weiter durch die Tatsache bestätigt wird, daß ja die Untersuchungen an sehr verdünnten Lösungen (10^{-2} Mol/l) vorgenommen wurden.



Ebensowenig wie die ortho-Chinole zeigen die ortho-Chinondiacetate eine Aufspaltung der R-Bande in Cyclohexan (in Hexan sind die Chinondiacetate noch schwerer löslich!). Wieder ist hier in erster Linie die Struktur einer Verbindung (XIV) gesichert; man muß aber auf Grund des völlig analogen spektralen Verhaltens auch für die Verbindungen XV und XVI eine gleichartige Struktur annehmen. Das Verschwinden der Feinstruktur der Vorbande möchten wir so verstehen, daß die beiden, am gleichen C-Atom befindlichen Acetatreste niederfrequente Torsions- oder Kippbewegungen ausführen, die stark mit der CO-Schwingung der angeregten CO-Gruppe koppeln und damit eine Unschärfe der Terme herbeiführen. Immerhin wird in der Verbindung XIV ein wenn auch flaches, so doch deutlich ausgeprägtes Maximum beobachtet. Beim Eintritt einer Methylgruppe in das Molekül wird die Struktur — ebenso wie das oben für die Chinolacetate beschrieben wurde — der R-Bande weiter verwischt und kann nur mehr als Inflexion beobachtet werden.

Während in Alkohol die para-Chinole die völlig plausible Verwischung der Feinstruktur der Vorbande zeigen, tritt bei den ortho-Chinolen kein Unterschied gegenüber der Hexanlösung ein, da wegen der bestehenden intramolekularen Brückenbindung die Feinstruktur bereits verwischt ist und diese Brückenbindung in Alkohol kaum gelöst wird. Es tritt aber in Alkohol die charakteristische Blauverschiebung der R-Bande auf. Dadurch wird bewiesen, daß es sich bei der Blauverschiebung und der

Bandenverschmierung in Alkohol um zwei verschiedene Effekte handelt, im ersten Fall vermutlich um einen Feldeffekt des Lösungsmittels, im zweiten Fall um einen Assoziationseffekt.

Die Chinondiacetate wurden nun statt in Alkohol in Eisessig aufgenommen. Völlig analog zu den alkoholischen Lösungen der Chinonacetate und durchaus plausibel tritt hier eine Assoziation der Essigsäure an die Ketogruppe ein. Die Bande wird auch hier weiter verwischt und nach Blau verschoben. Bereits diese Beobachtung, die durch die Beobachtungen am kürzerwelligen, intensiven K-Band gestützt wird, schließt praktisch aus, daß über die Assoziation hinaus etwa die Bildung chemischer Addukte, wie z. B. Tetraacetaten, angenommen werden müßte.

Wie bereits eingangs erwähnt wurde, kann aus der Lage der kürzerwelligen, intensiven K-Bande auf die Art des konjugierten Systems rückgeschlossen werden. Dieses K-Band liegt in Hexanlösung bei der durchlaufend konjugierten ortho-chinoiden Verbindungen zwischen 310 und 290 $m\mu$ bei molaren Extinktionskoeffizienten um 5000, bei den para-Isomeren bei 235 bis 219 $m\mu$ bei erheblich höheren Extinktionskoeffizienten, nämlich 10 bis 20000. Der erhebliche Unterschied in der Intensität ist ebenso charakteristisch wie der Wellenlängenunterschied der Maxima der K-Bande. In Alkohol wird dieses K-Band bei allen Cyclohexadienonen nach Rot verschoben, was nach *Burawoy*⁷ als Kriterium für das K-Band angesehen werden darf.

Auf Grund der spektralen Lage wie auch der Intensität der Absorption kann also einwandfrei zwischen den beiden Chinolstrukturen unterschieden werden; auch eine analytische Verwertung dieses Ergebnisses für Gemische von Isomeren scheint durchaus gegeben.

Schwierigkeiten können bei der Erkennung der K-Bande bei solchen Verbindungen mit Chinolstruktur auftreten, bei denen, wie bei den Verbindungen IV, V und IX ein intakter Benzolring Anlaß zu einer besonderen Absorptionsbande geben kann. Diese Bande ist ebenfalls von beachtlicher Intensität und liegt in allen hier untersuchten Fällen unterhalb des Bereiches der K-Banden; sie wurde in den Tabellen als B-Bande bezeichnet. Es soll damit in keiner Weise als feststehend gelten, ob diese Bande dem B-Band im Sinne von *Braude*¹⁶ entspricht oder besser als E-Band zu bezeichnen ist. Fest steht lediglich, daß es sich nicht um ein K_2 -Band handeln kann. Im Falle der Verbindung IV besteht keine Konjugation zwischen dem Benzolring und dem Chinolsystem; im Falle der Verbindungen V und IX liegt die Absorption für ein K-Band zu kurzwellig, insbesondere, wenn man bedenkt, daß es sich um ein

¹⁶ E. A. Braude und F. C. Nachod, Determination of Organic Structure by Physical Methods, S. 131. New York: Acad. Press Inc. Publ. 1955.

unge Konjugation (vergleichbar Zimtaldehyd) handelt, die sicher längerwellig als die K-Bande des Chinolsystems liegen müßte. Die charakteristisch aufgespaltene Bande liegt aber erheblich kürzerwellig als das K-Band, welches zweifellos vom Chinolsystem herrührt. Während man bei der Verbindung IV das B-Band auf Grund seiner Lage und Intensität auch im Sinne von *Braude* als B-Band auffassen kann, ist die Intensität und die Aufspaltung der B-Bande in den Verbindungen V und IX damit nicht in Einklang zu bringen. Man müßte für die aufgespaltene Bande dieser beiden Verbindungen eher ein E-Band im Sinne von *Braude* annehmen.

Als charakteristisch kann lediglich die Tatsache angesehen werden, daß chinolartige Verbindungen, die neben dem Chinolsystem einen ungesättigten Benzolring tragen, Anlaß zu einer weiteren Bande mittlerer Intensität im Bereiche zwischen 215 und 280 $m\mu$ geben, die in der vorliegenden Arbeit als B-Band bezeichnet wurde, aber nicht identisch mit der von *Braude* als B-Band bezeichneten Absorption sein muß.

Daß die Zuordnung der K-Bande durch dieses B-Band erschwert, aber nicht verhindert wird, konnte am Beispiel des 4-Phenyl-para-chinolacetat gezeigt werden. Wir haben diese Verbindung erst nach Abschluß der Arbeit messen können und waren aber so in der Lage, unsere oben dargelegten Ansichten zu verifizieren. Tatsächlich zeigt diese Verbindung in Hexan eine Bande bei 220 $m\mu$ ($\epsilon = 16600$), die in Alkohol nach Rot verschoben wird und als die für para-Chinolacetate charakteristische K-Bande anzusehen ist. Daneben tritt eine weniger intensive Bande bei 267 $m\mu$ auf ($\epsilon = 2350$), die nach dem oben Gesagten als B-Band zu bezeichnen ist. Jedenfalls können auch hier auf Grund der spektralen Lage und der Intensität der Bande die Zuordnungen eindeutig vorgenommen werden und damit auch sichere Rückschlüsse auf die Struktur der Verbindung gezogen werden.

Abschließend möge noch auf eine Merkwürdigkeit bei den Spektren der para-Chinolacetate eingegangen werden. Diese Verbindungen zeigen auf der langwelligen Flanke der K-Bande eine mehr oder minder stark ausgeprägte Inflexion bei geringen Extinktionswerten. Auch die freien para-Chinole zeigen diese Inflexion. Wir neigen dazu, daß es sich bei der Hauptbande um eine Enonbande im Sinne von *Braude*¹⁶ handelt, bei der Inflexion um die Dienonbande. Nur bei dem gekreuzt konjugierten System der para-chinolartigen Verbindungen ist es plausibel, einen solchen Teilchromophor anzunehmen, nicht aber bei den durchlaufend konjugierten Verbindungen vom Typus der ortho-Chinole. Warum allerdings diese Dienonbande beim Mesitylchinolacetat erheblich deutlicher ausgeprägt ist als bei der 4-Methylverbindung, kann beim derzeitigen Stand der Untersuchungen noch nicht beantwortet werden.

Wir danken dem Vorstand des Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, für das fördernde Interesse und die große Unterstützung, die er unsere Arbeit angedeihen ließ, den Herren Dr. *Siegel*, Dr. *Metlesics*, Dr. *Lange* und Herrn *Klezl* für die freundliche Überlassung der Substanzen.

Synthese des α,γ' - und des β,γ' -Bipyridyls*

Von

Friedrich Kuffner und Friedrich Straberger

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

P. Krumholz¹⁵ hat kürzlich beim Vergleich physikochemischer Meßwerte erkannt, daß der als β,γ' -Bipyridyl aufgefaßten Base die Formel des α,γ' -Bipyridyls zuzuschreiben ist. Zur Prüfung dieser Frage und zur Kenntnis des wahren β,γ' -Bipyridyls wurden die beiden Verbindungen auf eindeutigen Wege synthetisiert und ihre Konstanten mit denen der altbekannten Isomeren verglichen.

Bipyridyle** werden meist durch dehydrierende Dimerisierung des Pyridins dargestellt, entweder unter Einwirkung von Na-Metall, auf welche eine Behandlung mit (feuchter) Luft folgt, oder mittels FeCl_3 , oder auch rein thermisch usw.¹⁻⁷. Obwohl dabei mehrere Isomere ent-

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in alter Verbundenheit gewidmet.

** Zu den allgemein üblichen Namen Terphenyl, Quaterphenyl usw. gehören aus grammatischen Gründen Biphenyl, Bipyridyl usw., welche auch wegen der besseren Unterscheidung zwischen Diphenylamin ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$) und Aminen des Biphenyls (Diphenylamin, Xenylamin) vorzuziehen sind. Ebenso wenig wie man von Bibenzol spricht (sondern von Biphenyl), sollte man den in Chem. Abstr. angewandten Name Bipyridin verwenden. Terphenyl enthält nicht drei Phenylreste, sondern ist $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$; doch ist der nicht ganz korrekte Name völlig eingebürgert.

¹ Th. Anderson, Ann. Chem. **154**, 277 (1870).

² H. Weidel und M. Russo, Mh. Chem. **3**, 850 (1882).

³ F. Hein und W. Retter, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1790 (1928).

⁴ H. Meyer und A. Hofmann-Meyer, J. prakt. Chem. [2] **102**, 287 (1921).

⁵ G. T. Morgan und F. H. Burstall, J. Chem. Soc. London **1932**, 20;

1938, 1662.

⁶ E. P. Hart, J. Chem. Soc. London **1953**, 3872.

⁷ C. R. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **46**, 414 (1924).

stehen, konnten die meisten davon rein dargestellt werden und ihre Eigenschaften stimmten mit denen von Präparaten überein, welche z. B. durch eindeutige Synthesen isomerenfrei gewonnen wurden⁸⁻¹². Solche Synthesen fehlen aber für das α,γ' - und das β,γ' -Isomere. Ihre Konstitution wurde bisher durch Oxydation bewiesen, wobei *H. Meyer* und *A. Hofmann-Meyer*⁴ das erstgenannte Produkt erhalten haben wollten und bei seiner Oxydation die Picolin- neben der Isonicotinsäure fanden, aber keine Nicotinsäure, und in analoger Weise führte *C. R. Smith*⁷ den Konstitutionsbeweis für sein β,γ' -Bipyridyl, das bei der Oxydation Nicotin- und Isonicotinsäure lieferte, während Picolinsäure nicht gefunden werden konnte.

1949 hat *P. Krumholz*¹³ die Produkte der thermischen Dehydrierung des Pyridins studiert und dabei erstmals auch kleine Mengen von Chinolin, Indol, Indolizin, Pyrrol, Cyanpyridin und Benzonitril nachgewiesen; die Beschreibung des β,γ' -Bipyridyls entsprechende Verbindung zeigte aber bei näherer Untersuchung¹⁴ Zahlenwerte (der zweiten Dissoziationskonstante sowie im UV-Spektrum), aus welchen *Krumholz* schloß¹⁵, daß in Wirklichkeit das α,γ' -Bipyridyl vorlag. Die Oxydation mit KMnO_4 bei welcher er Picolin- neben Isonicotinsäure, aber keine Nicotinsäure fand, bestätigte diese Auffassung, so daß nun das β,γ' -Bipyridyl wieder als unbekannte Verbindung betrachtet werden mußte. Eine Bipyridylfraktion von *Krumholz*¹³, deren Dipikrat bei 199 bis 201° schmolz, zeigte ein UV-Spektrum, welches recht genau einer Superposition der Spektren des β,β' -Bipyridyls und des γ,γ' -Bipyridyls entsprach. Da auch das UV-Spektrum des als α,β' -Bipyridyl erkannten Isomeren einer Superposition der Spektren von α,α' - mit β,β' -Bipyridyl glich, nahm *Krumholz*¹⁵ an, daß er damit das fehlende Isomere, also das β,γ' -Bipyridyl entdeckt habe.

Das β,γ' -Bipyridyl hatte für uns dadurch Interesse erlangt, daß *F. Kuffner* und *N. Faderl*¹⁶ beim oxydativen Abbau des am längsten in reiner Form bekannten Nebenalkaloids des Tabaks, des Nicotellins ein Produkt erhalten hatten, welches bei der Decarboxylierung β,γ' -Bipyridyl liefern mußte. Um diese für die Konstitution des Nicotellins

⁸ *F. Blau*, Mh. Chem. **10**, 375 (1889); **19**, 647 (1898); Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1077 (1888).

⁹ *Zd. H. Skraup* und *G. Vortmann*, Mh. Chem. **3**, 570 (1882); **4**, 591 (1883).

¹⁰ *M. Busch* und *W. Weber*, J. prakt. Chem. (2) **146**, 1 (1936).

¹¹ *J. P. Wibaut* und *J. Overhoff*, Angew. Chem. **46**, 22 (1923).

¹² *A. Orechhoff*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 232 (1932).

¹³ *P. Krumholz*, Selecta Chimica Nr. 8 (1949).

¹⁴ *P. Krumholz*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3487 (1951); vgl. hierzu Chem. Zbl. **1957**, 381.

¹⁵ *P. Krumholz*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4449 (1951).

¹⁶ *F. Kuffner* und *N. Faderl*, Mh. Chem. **87**, 71 (1955).

immerhin noch wichtige Verbindung einwandfrei charakterisieren zu können, schien es also zweckmäßig, das β,γ' -Bipyridyl auf einem einheitigen Wege zu synthetisieren, indem, ausgehend von einem in β -Stellung substituierten Pyridinderivat, noch ein γ -substituierter Pyridinling darangebaut wurde. Als die erste Fragestellung, Sicherung der Konstitution des Nicotellins, gegenstandslos wurde, weil inzwischen *J. Thesing*¹⁷ das Nicotellin synthetisiert und damit unsere Nicotellin-formel nochmals gestützt hatte, dehnten wir unsere synthetischen Versuche auch auf das α,γ' -Bipyridyl aus, indem wir in analoger Weise von einem Pyridin- α -derivat ausgingen.

Zu dem gewünschten Ergebnis gelangten wir durch eine auf einen Befund von *Knoevenagel*¹⁸ zurückgehende Versuchsserie: Wir kondensierten Pyridin- β -aldehyd mit 2 Mol β -Amino-crotonsäureester zu dem Dihydropyridinderivat I β , das sich mittels nitroser Gase oder besser mit Salpetersäure bei niedriger Temperatur zu dem Bipyridylderivat II β dehydrieren ließ. Verseifung nach bekannten Methoden lieferte das K-Salz einer Dicarbonsäure III β , welches in einem rotierenden Kugelrohr glatt decarboxyliert werden konnte. Das so entstandene 2,6-Dimethyl-4-(β -pyridyl)-pyridin (IV β) wurde zur entsprechenden Lutidin-säure oxydiert, wobei sich KMnO_4 gut bewährte. Wir erhielten dabei die schwerlösliche Dicarbonsäure VII β neben beträchtlichen Mengen einer partiell oxydierten Verbindung, der Methyl-monocarbonsäure VI β . Beide ließen sich leicht decarboxylieren, wobei im ersten Falle das gewünschte β,γ' -Bipyridyl entstand (VIII β), im letzteren dessen Methyl-homologes V β .

Vom Pyridin- α -aldehyd aus gelangten wir in analoger Weise zu den Verbindungen I α bis VIII α .

Obwohl die durchgeführte Synthese, bei der manche Schritte analytisch geprüft wurden, ausreichend beweisend für die Konstitution der Endprodukte ist, haben wir beide Bipyridyle mit KMnO_4 oxydiert und die erhaltenen Pyridin-monocarbonsäuren papierchromatographisch nach den von uns¹⁹ ausführlich studierten papierchromatographischen Methoden identifiziert. Wir haben ferner die Pikrate aller Bipyridyle

¹⁷ *J. Thesing* und *A. Müller*, *Angew. Chem.* **68**, 577 (1956); *Chem. Ber.* **90**, 711 (1957).

¹⁸ *E. Knoevenagel*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **31**, 742 (1898).

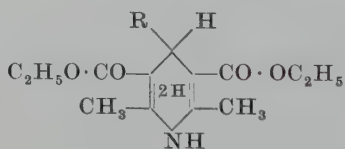
¹⁹ *F. Kuffner* und *N. Faderl*, *Mh. Chem.* **86**, 995 (1955); schon vor unserer Arbeit hat *A. C. Hulme* zum Teil mit ähnlichen Lösungsmitteln die Pyridin-monocarbonsäuren untersucht und zum Teil abweichende R_f -Werte gefunden; die Arbeit wurde uns leider erst durch ein Referat (*Chem. Zbl.* **1957**, 4063) bekannt. Gewisse Divergenzen mit unseren Befunden über Pyridin-dicarbonsäuren zeigt auch eine papierchromatographische Studie von *W. H. Tallent* und *E. C. Horning*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 4468 (1956).

dargestellt und durch Titration mit wasserfreier Perchlorsäure in Eisessig nach *J. R. Clark*²⁰ festgestellt, daß — in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur — das α,α' -Bipyridyl ein Monopikrat liefert, während vom α,β' -Bipyridyl sowohl ein Mono- als auch ein Dipikrat existiert. β,β' -Bipyridyl liefert ebenfalls ein Dipikrat, desgleichen das β,γ' -Bipyridyl, wie schon *Krumholz* fand¹³, der damals allerdings dieses Pikrat (Schmp. 199 bis 201°; wir fanden den Schmp. bei 209°) noch keiner Base zuweisen konnte, dies aber später¹⁴ richtig durchführte. Auch das γ,γ' -Bipyridyl liefert nach *Krumholz*¹³ ein Dipikrat (Schmp. 262°), was wir bestätigen können; dagegen haben *J. P. Wibaut* und *E. Dingemans* ein analysenreines Monopikrat (Schmp. 259°) auch dann erhalten, wenn sie die für die Bildung eines Dipikrates notwendige Menge Pikrinsäure anwendeten²¹. Das α,γ' -Bipyridylpikrat ist wieder ein Monopikrat, wie schon *Krumholz* bei dem seinerzeit noch als β,γ' -Bipyridylpikrat aufgefaßten Salz (Schmp. 218°) festgestellt hat¹³.

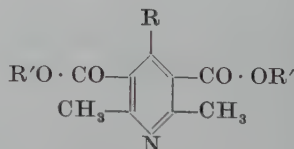
Während *Smith*⁷ für sein „ β,γ' -Bipyridyl“ blaue Farbreaktion mit Zn-Staub und Eisessig angibt (wie für das γ,γ' -Bipyridyl), fanden wir bei dieser Farbreaktion mit β,γ' -Bipyridyl gelbe bis braune Färbungen, die an der Luft verblaßt, aber gelbgrüne Fluoreszenz hinterläßt.

Sehr gut zur Unterscheidung der Bipyridyle eignen sich die Perchlorate, welche sich z. B. bei der Titration mit Perchlorsäure in Eisessig ausscheiden, in anderen Fällen von uns aus den Basen dargestellt wurden; ihre Schmp. liegen sehr weit auseinander.

Die meisten unserer synthetischen Produkte wurden auch noch papierchromatographisch charakterisiert, doch liegen gerade die $h R_f$ -Werte der Bipyridyle oft nahe beieinander, in einem Lösungsmittel (von uns als A 2 bezeichnet) bilden sie zwei deutlich voneinander getrennte Gruppen, indem die drei α,α' -Bipyridyle erheblich größere $h R_f$ -Werte zeigen als diejenigen, in welchen kein α -Pyridylrest vorhanden ist (vgl. ¹⁶).



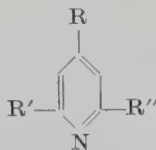
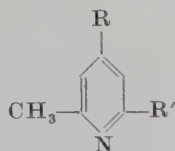
I α : R = α -Py
 β : R = β -Py



II α : R = α -Py, R' = C_2H_5
 β : R = β -Py, R' = C_2H_5
 III α : R = α -Py, R' = H
 β : R = β -Py, R' = H

²⁰ *J. R. Clark*, *Analyt. Chemistry* **26**, 1230 (1954).

²¹ *J. P. Wibaut* und *E. Dingemans*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **42**, 243 (1923).



α : R = α -Py, R' = CH₃

β : R = β -Py, R' = CH₃

α : R = α -Py, R' = H

β : R = β -Py, R' = H

VI α : R = α -Py, R' = COOH, R'' = H

β : R = β -Py, R' = COOH, R'' = H

VII α : R = α -Py, R' = R'' = COOH

β : R = β -Py, R' = R'' = COOH

VIII α : R = α -Py, R' = R'' = H

β : R = β -Py, R' = R'' = H

Experimenteller Teil

Zur papierchromatographischen Charakterisierung

Wir arbeiteten, wie bei *F. Kuffner* und *N. Faderl*¹⁹ ausführlich beschrieben, aufsteigend, ohne besondere Maßnahmen zur Sättigung der Atmosphäre oder zur Aufrechterhaltung hoher Temperaturkonstanz; daher rufen die angegebenen h_{R_f} -Werte (das heißt das Hundertfache der allgemein als R_f -Wert bekannten Zahlen) keinen Anspruch auf exakte Reproduzierbarkeit.

Die Bezeichnung der Lösungsmittel entspricht ebenfalls weitgehend der von *Kuffner* und *Faderl*. Es bedeutet:

A 2: Butanol-(1) : Ameisensäure (85%ig) : Wasser = 3 : 1 : 1;

A 7: Butanol-(1) : Eisessig : Wasser = 4 : 1 : 5;

B 2: Äthanol : konz. Salzsäure : Wasser = 20 : 1 : 5;

C 6: Butanol-(1) : Diisopropylamin : Wasser = 40 : 4 : 5;

E 1: 15%ige wäßrige NaCl-Lösung.

Zur Lokalisierung wurde die *Königsche* Reaktion bei geeignetem pH durchgeführt, und zwar mit 0,2%iger Benzidinlösung und anschließender Behandlung mit Bromcyanidämpfen¹⁹.

Die Pufferung nach Verwendung des Lösungsmittels B 2 erfolgte durch Besprühen mit alkohol. Diisopropylaminlösung oder mit wäßr. Na-Acetat-Lösung; vorher wurde gründlich an der Luft getrocknet, ebenso vor dem Einbringen in den Bromcyanzylinder.

Die α -Pyridyllderivate, welche keine Bromcyanreaktion gaben, wurden mittels einer Lösung von 0,2 g Jod und 3,5 g KJ in 100 ml Wasser sichtbar gemacht.

4-(β -Pyridyl)-dihydro-2,6-lutidin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester (I β)

10,7 g Pyridin-3-aldehyd (100 mMol) wurden in alkohol. Lösung mit 26 g (200 mMol) β -Amino-crotonsäurediäthylester 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt, die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und die Mutterlauge nochmals 1 Std. erhitzt. Die Ausbeute an 4-(β -Pyridyl)-dihydro-2,6-lutidin-3,5-dicarbonsäurediäthylester (I β) betrug 28 g (84% d. Th.). Der Schmp. lag bei 195 bis 196°. Die Verbindung fluoresziert unter der Analysenquarzlampe intensiv. Ihr h_{R_f} -Wert lag im Lösungsmittel A 7 bei 89. *König*-Reaktion gelborange.

C₁₈H₂₂O₄N₂. Ber. C 65,44, H 6,71. Gef. C 65,31, H 6,56.

4-(α -Pyridyl)-dihydro-2,6-lutidin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester (I α)

In ganz analoger Weise wurde aus Pyridin-2-aldehyd und Aminocrotonsäureester die oben genannte Verbindung gewonnen; Ausbeute 63% d. Th. Schmp. 197 bis 199°. Die Verbindung fluoresziert intensiv unter der Quarzlampe. Ihr $h R_f$ -Wert im Lösungsmittel A 7 liegt bei 87; zum Unterschied von (I α) gibt sie keine Reaktion mit Bromcyan und Benzidin nach König.

$C_{18}H_{22}O_4N_2$. Ber. C 65,44, H 6,71, N 8,48.

Gef. C 65,74, H 6,94, N 8,68.

4-(β -Pyridyl)-2,6-lutidin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester (II β)

28 g der Verbindung I β wurden in kleinen Portionen in 25 ml konz. Salpetersäure, welche mit Trockeneis-Acetongemisch gekühlt wurde, unter Rühren eingetragen. Zur Vervollständigung der Reaktion, welche bei einer Innentemperatur von etwa -10° vor sich gegangen war, wurde noch etwas Salpetersäure zugegeben und 15 Min. bei $+15^\circ$ stehen gelassen. Dann wurde wieder gekühlt, auf 400 g fein zerstoßenes Eis gegossen und unter Kühlung (bei $+5^\circ$ Innentemperatur) mit KOH bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Die Verbindung II β wurde durch Ausäthern, Trocknen und Abdestillieren des Äthers sowie Umkristallisieren des Ätherrückstandes aus Alkohol isoliert. Ausbeute 27 g (96%), Schmp. 84° . $h R_f$ -Wert in A 7: 93. König-Reaktion orange, keine Fluoreszenz im UV-Licht.

$C_{18}H_{20}O_4N_2$. Ber. C 65,84, H 6,14, N 8,53.

Gef. C 66,11, H 6,44, N 8,58.

4-(α -Pyridyl)-2,6-lutidin-3,5-dicarbonsäurediäthylester (II α)

21 g der Verbindung I α wurden wie oben mit konz. Salpetersäure dehydriert. Ausbeute 19 g (95% d. Th.) an Verbindung II α vom Schmp. 96 bis 97° . $h R_f$ -Wert in A 7: 92. Die Verbindung II α gibt keine König-Reaktion und fluoresziert nicht, sie wurde daher mit KJ_3 -Lösung im Chromatogramm sichtbar gemacht.

4-(β -Pyridyl)-2,6-lutidin (IV β)

Der Ester II β (36 g) wurde in alkohol.-wäßr. Lösung mit einem 10%igen Überschuß KOH durch 2stünd. Kochen unter Rückfluß verseift. Der nach Abdestillieren der Lösungsmittel verbleibende Rückstand, im wesentlichen das K-Salz der Dicarbonsäure II β , wurde in Portionen zu 7 bis 8 g in ein Kugelrohr gebracht, das mittels einer Korkrolle mit einem Motor in Friktion stand und dadurch langsam rotierte. So wurde beim Erhitzen auf etwa $330^\circ C$ (Luftbadtemperatur) eine sehr gleichmäßig verlaufende Decarboxylierung erreicht. Nach 3 Stdn. wurde der Salzzückstand aus dem Kugelrohr entfernt, nochmals pulverisiert und wieder in gleicher Weise decarboxyliert. Die überdestillierenden Reaktionsprodukte wurden vereinigt, in Äther aufgenommen, mit KOH getrocknet, vom Äther befreit und der Rückstand in einem Baroni-Kölbchen fraktioniert destilliert. Das 4-(β -Pyridyl)-2,6-lutidin (IV β) ging bei 0,2 Torr und 120 bis 124° (Hauptmenge 123°) über. Die Verbindung war papierchromatographisch einheitlich ($h R_f$ -Werte: in A: 51, in A 7 63), sie war hygroskopisch und besaß einen Brechungsindex $n_D^{18} = 1,5980$. Ausbeute 11 g, das sind 55% d. Th.

$C_{12}H_{12}N_2$. Ber. C 78,23, H 6,57. Gef. C 78,29, H 6,92.

4-(α -Pyridyl)-2,6-lutidin (IV α)

19 g des Esters II α wurden wie oben verseift und decarboxyliert. Das 4-(α -Pyridyl)-2,6-lutidin IV α ging bei 0,2 Torr und 113 bis 115° in einer Ausbeute von 59% d. Th. über. Brechungsindex $n_D^{19} = 1,5975$, $h R_f$ -Wert in A 7: 69. Zum Unterschied von IV β gibt die Verbindung keine König-Reaktion; sie wurde mit KJ_3 -Lösung sichtbar gemacht.

Oxydation des 4-(β -Pyridyl)-2,6-lutidins

9 g der genannten Base IV β wurden in 1 l Wasser gelöst und bei 70 bis 80°, zuletzt bei 90° mit der berechneten Menge (33,4 g) $KMnO_4$, welche in wäbr. Lösung im Verlaufe von 20 Stdn. zutropfen gelassen wurden, oxydiert. Nach der Entfärbung wurden noch 15% Überschuß zugegeben, weitere 4 Stdn. oxydiert, der ausgeschiedene Braunstein abfiltriert, 2mal mit heißem Wasser gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vak. auf etwa 150 ml eingengt. Durch 24stünd. Extrahieren mit Äther konnten der alkalischen Lösung 0,8 g Ausgangsmaterial (IV β) entzogen werden. Die wäbr. Lösung wurde nun mit Eisessig auf ein pH von etwa 5 gebracht (Universalindikatorpapier) und in der Siedehitze mit Bleiacetatlösung gefällt. Nach längerem Stehen bei 0° wurden 13 g Bleisalz abgesaugt, das in 400 ml Wasser suspendiert und bei Siedehitze durch 5stünd. Einleiten von H_2S zerlegt wurde. Das PbS wurde in der Hitze filtriert, der Niederschlag in 400 ml siedendem Wasser suspendiert und nochmals 1 Std. mit H_2S behandelt. Die vereinigten Filtrate schieden beim Einengen auf 500 ml die schwer lösliche 4-(β -Pyridyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure (VII β) aus (Mutterlauge: M). Sie gab im Papierchromatogramm nur einen Fleck, der bei Verwendung von B 2 bzw. A 7 einen $h R_f$ -Wert von 38 bzw. 26 entsprach. Entsprechend ihrer Konstitution gab die Säure VII β sowohl positive König-Reaktion als auch braunrote Farbreaktion mit Fe^{2+} -Ion. Die Säure wurde in 80 ml heißem Dimethylformamid gelöst und mit 400 ml heißem Wasser gefällt. Ausbeute 0,8 g, Zersp. 250°.

Die Mutterlauge M wurde auf 100 ml eingengt und dadurch 2,6 g, beim weiteren Einengen noch 1,2 g, eines Produktes erhalten, in dem papierchromatographisch neben Nicotinsäure und der Dicarbonsäure VII β als Hauptprodukt eine neue Säure, die 4-(β -Pyridyl)-6-methylpicolinsäure (VI β), nachgewiesen werden konnte; $h R_f$ -Werte in A 7: 53, in B 2: 28. Ausbeute nach nochmaliger Reinigung über das Bleisalz und mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser 1,8 g. Die Säure zeigt im Koflerschen Schmelzpunktsapparat bei 190 bis 195° eine Kristallumwandlung und zersetzt sich bei 220°.

$C_{12}H_{10}O_2N_2$. Ber. C 67,28, H 4,71. Gef. C 67,00, H 4,66.

Oxydation des 4-(α -Pyridyl)-2,6-lutidins (IV α)

6 g der genannten Base wurden wie oben mit $KMnO_4$ oxydiert, doch wurden statt des 15%igen Überschusses an $KMnO_4$ diesmal 30% verwendet. Da die Rotfärbung nicht vollständig verschwand, wurde mit etwas Alkohol entfärbt, dann wie oben vom Braunstein befreit. Nach dem Einengen auf 300 ml wurde die wäbr. Lösung mit Eisessig auf ein pH von 3 bis 3,5 gebracht und dadurch die 4-(α -Pyridyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure (VII α) ausgeschieden (Mutterlauge: N). Sie wurde durch Umfällen aus Dimethylformamid-Wasser gereinigt (2,4 g, Zersp. 240°). Die Säure gibt zum Unterschied

von dem Isomeren VII β keine *König*-Reaktion, wohl aber Färbung mit FeSO_4 . Ihre $h R_f$ -Werte sind: 26 in A 7, 52 in B 2.

Aus der Mutterlauge N wurden durch fraktioniertes Einengen mehrere Fraktionen der rohen 4-(α -Pyridyl)-6-methylpicolinsäure VI α erhalten, in welchen papierchromatographisch Picolinsäure und die Säure VIII nachgewiesen werden konnten. Zur Reinigung wurden die Rohfraktionen (3 g) in Wasser gelöst, mittels Ammoniak auf pH 3,5 gebracht und hiermit siedender Bleiacetatlösung gefällt. Nach dem Stehen über Nacht wurde 6 g Bleisalz abfiltriert, in siedender wäßr. Suspension mit H_2S zersetzt, das Filtrat vom PbS eingengt. So wurden 2,1 g 4-(α -Pyridyl)-6-methylpicolinsäure (VI α) erhalten, die papierchromatographisch einheitlich war ($h R_f$ Wert in A 7: 67, in B 2: 62); entsprechend ihrer Konstitution gibt die Säure keine *König*-Reaktion, reagiert aber mit Fe^{2+} -Ion. Sie zeigt einen Umwandlungspunkt (im Koflerschen Mikroschmelzpunktsapparat) bei 190 bis 200° und zersetzt sich bei 227°.

4-(β -Pyridyl)-pyridin (β, γ' -Bipyridyl, VIII β)

0,8 g 4-(β -Pyridyl)-pyridin-dicarbonsäure (VII β) wurden in einem Kugelrohr auf 250 bis 270° erhitzt. Unter Aufschäumen (CO_2 wurde mittels Barytwasser nachgewiesen) ging eine kleine Menge Öl über, das nach Beendigung der Reaktion (20 Min.) mit Äther wieder zurückgespült und bei 11 mm redestilliert wurde. Das β, γ' -Bipyridyl ging als hygroskopisches Öl bei 140 bis 155° (Luftbadtemp.) über; Ausbeute 0,4 g, das sind 80% d. Th. Die Base (VIII β) zeigte folgende $h R_f$ -Werte: in A 2: 42, in A 7: 75, in C 6: 80, in E 1: 40. Die Farbe bei der *König*-Reaktion ist weinrot, geht aber, wenn saure Lösungsmittel nicht genügend entfernt wurden, allmählich über blaurot in Blau über.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$. Ber. N 17,94. Gef. N 18,17.

Zur Charakterisierung der Base VIII β wurde das Pikrat durch Zugabe einer Lösung von 1,1 g Pikrinsäure (10% Überschuß über die zur Bildung eines Dipikrats ber. Menge) in heißem Alkohol zu einer Lösung von 0,33 g Bipyridyl in 20 ml Alkohol dargestellt. Das sofort ausfallende Pikrat wurde wegen seiner Schwerlöslichkeit in 400 ml eines Gemisches von Alkohol und Aceton unter Rückfluß gelöst und daraus durch Abdestillieren der Hauptmenge des Acetons isoliert. Seine Menge, 1,3 g, beweist das Vorliegen eines Dipikrats; diese Formel ließ sich auch durch Titration mit 0,05 n Perchlorsäure in Eisessig²⁰ gegen Kristallviolett bestätigen. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 209°.

In analoger Weise wurde auch ein Distyphnat und ein Dipikrolonat erhalten, deren Rohschmp. beim Umkristallisieren aus Alkohol niedrig wurden. Um also einer daraus ersichtlichen Neigung zur Monosalzbildung entgegenzuwirken, wurden sie aus 1%iger alkohol. Lösung der zugehörigen Säure umkristallisiert. Zersp. des Styphnates 230°, des Pikrolonates 275°.

4-(α -Pyridyl)-pyridin (α, γ' -Bipyridyl, VIII α)

2 g 4-(α -Pyridyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure (VII α) wurden wie oben bei 250 bis 280° decarboxyliert. Das α, γ' -Bipyridyl ging im Kugelrohr bei 145 bis 155° (Luftbadtemp.) und 11 Torr über und schmolz bei 58 bis 59°. Ausbeute 1,12 g, das ist 88% d. Th. Das Äquivalentgewicht wurde in Eisessig mit 0,05 n HClO_4 gegen Kristallviolett bestimmt.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$. Ber. C 76,90, H 5,16, N 17,94, Äquiv.-Gew. 78.

Gef. C 76,59, H 5,39, N 17,84, Äquiv.-Gew. 79.

Da nun ein Pyridinring mit freien α -Stellen vorliegt, gibt die Base VIII α *König*-Reaktion (blaugrau). Die $h R_f$ -Werte liegen bei: 65 in A 2, 82 in A 7, 84 in C 6, 40 in E 1.

Das Pikrat wurde in Alkohol mit einer Menge Pikrinsäure dargestellt, welche 10% über der für ein Dipikrat berechneten Menge lag. 1,12 g Base ergaben auch nach Einengen der Mutterlauge nur 2,7 g Pikrat, was fast genau dem für ein Monopikrat berechneten Werte entspricht. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 218°. Die Titration des Pikrates mit 0,05 n HClO_4 in Eisessig²⁰ bewies, daß ein Monopikrat vorliegt.

Ähnlich wurde ein Styphnat (Zersp. 205°) und ein Pikrolonat (Zersp. 276°) dargestellt.

4-(β -Pyridyl)-picolin (V β)

1,6 g 4-(β -Pyridyl)-6-methylpicolinsäure (VI β) wurden wie oben im Kugelrohr decarboxyliert; zur Zersetzung genügte Erhitzen auf 220 bis 250°. Beim Destillieren gingen 1,2 g (94% d. Th.) 4-(β -Pyridyl)-picolin (V β) bei 155 bis 160° (Luftbadtemp.) und 12 Torr über. Schmp. 58 bis 59°. Die Verbindung war papierchromatographisch einheitlich, gab hellrote Färbung bei der *König*-Reaktion und besaß folgende $h R_f$ -Werte: 48 in A 2, 73 in A 7, 87 in C 6, 39 in E 1. Das Äquivalent wurde in wasserfreiem Eisessig bestimmt²⁰.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$. Ber. C 77,62, H 5,92, Äquiv.-Gew. 85.

Gef. C 77,51, H 6,06, Äquiv.-Gew. 83.

1,2 g Base lieferten 4,7 g Pikrat, das also ein Dipikrat vorstellt. Schmp. (aus Alkohol) 199 bis 200°. Auch die Titration des Pikrates mit Perchlorsäure in Eisessig beweist das Vorliegen eines Dipikrates.

4-(α -Pyridyl)-picolin (V α)

2 g 4-(α -Pyridyl)-6-methylpicolinsäure (VI α) wurden wie oben decarboxyliert. Bei der Redestillation gingen 1,35 g (das ist 82% d. Th.) eines sehr hygroskopischen Öles bei 165 bis 170° (Luftbadtemp.) und 11 Torr über. Das 4-(α -Pyridyl)-picolin gibt nur in hoher Konzentration mit dem *König*-schen Reagens einen blauen Fleck, konnte aber im Papierchromatogramm leicht mit KJ_3 nachgewiesen werden. Seine $h R_f$ -Werte sind: 65 in A 2, 78 in A 7, 86 in C 6.

Das Monopikrat der Base wurde in alkohol. Lösung dargestellt und aus Alkohol-Aceton wie oben umgelöst. Schmp. nach 3maligem Umlösen 209°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 51,13, H 3,28. Gef. C 50,40, H 3,41.

Oxydativer Abbau des α,γ' - und des β,γ' -Bipyridyls

Je 10 mg der Basen wurden mit einem 20%igen Überschuß an KMnO_4 in 50 ml Wasser 2 Tage lang auf dem Wasserbad oxydiert. Bei der Aufarbeitung verfahren wir wie üblich (z. B.¹⁶). Zum Nachweis der bei der Oxydation entstandenen Pyridin-carbonsäuren bedienten wir uns der papierchromatographischen Methodik von *Kuffner* und *Faderl*¹⁹. Durch die $h R_f$ -Werte im Lösungsmittel A 7, durch gleichzeitiges Mitlaufenlassen der zu erwartenden Vergleichsprodukte und durch das Verhalten bei der *König*-Reaktion und der Reaktion gegenüber Fe^{2+} -Ion konnte das Entstehen von Nicotin- und Isonicotinsäure aus β,γ' -Bipyridyl sowie die Abwesenheit von Picolinsäure unter dessen Oxydationsprodukten bewiesen werden; α,γ' -Bipyridyl ergab neben den zu erwartenden Säuren eine überaus geringe Menge Nicotinsäure, die daher rührt, daß der verwendete Pyridin-2-aldehyd

eine kleine Menge Nicotinaldehyd als Verunreinigung enthielt, die sich durch die Synthesen mitschleppte und die im Aldehyd durch Oxydation zu den Säuren eben noch nachweisbar war, wie übrigens auch unser Pyridin-3-aldehyd nicht völlig frei vom isomeren -4-aldehyd war.

*Oxydativer Abbau des 4-(α -Pyridyl)-picolins ($V \alpha$) und
des 4-(β -Pyridyl)-picolins ($V \beta$)*

10 mg der zuerst genannten Base $V \alpha$ wurden wie oben mit KMnO_4 oxydiert. Dabei ließen sich in der Oxydationsflüssigkeit papierchromatographisch neben noch unverändertem Ausgangsmaterial Picolinsäure, Pyridin-2,4-dicarbonsäure, eine Spur Nicotinsäure (siehe oben) und eine Verbindung mit den R_f -Werten 59 (in A 2) und 57 (in A 7) nachweisen, welche wahrscheinlich die 4-(α -Pyridyl)-picolinsäure $VI \alpha$ vorstellt.

Ganz analog gab das 4-(β -Pyridyl)-picolin $V \beta$ neben Nicotinsäure, unangegriffenem Ausgangsmaterial und Pyridin-2,4-dicarbonsäure noch eine Verbindung (R_f -Werte: 37 in A 2, 53 in A 7, 32 in B 2), welche sowohl König-Reaktion als auch Reaktion mit Fe^{2+} -Ion gab und daher offenbar die 4-(β -Pyridyl)-picolinsäure ($VI \beta$) vorstellte. Diese Säure wurde bei einem größeren Ansatz über das Silbersalz angereichert und durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Sie schmolz nun bei 205 bis 215°, erstarnte bei etwa 220° (Kofler-Apparat) zu feinen Nadeln und schmolz dann bei 236 bis 238° (u. Zers.). Eine Probe dieser Säure $VI \beta$ wurde im Kugelrohr bei 280° decarboxyliert, wobei als einheitliches Decarboxylierungsprodukt β, γ' -Bipyridyl VIII β entstand, das papierchromatographisch identifiziert wurde.

Perchlorate der Bipyridyle

400 mg α, α' -Bipyridyl wurden, in Anlehnung an die Darstellung des Nornicotin-perchlorats²², in Äther gelöst und mit 0,5 ml 70%iger wäßr. Perchlorsäure versetzt. Nach Abdampfen des Äthers wurde im Vakuum-exsikkator über Schwefelsäure zur Trockne gebracht und das Salz mehrfach aus Äther-Methanol (1:1) umkristallisiert.

80 mg α, β' -Bipyridyl-dipikrat (entspr. etwa 20 mg Base) wurden in heißem Aceton aufgeschlämmt und ähnlich wie oben in das Perchlorat verwandelt.

Die Perchlorate der übrigen Bipyridyle fielen bei der Titration ihrer Pikrate in Eisessig mit 0,05 n HClO_4 (in absol. Eisessig nach J. R. Clark²⁰) aus; die Fällung wurde durch Zusatz absol. Äthers vervollständigt, wobei die aus den Pikraten stammende Pikrinsäure in Lösung blieb. Auch diese Perchlorate wurden aus Äther-Methanol umkristallisiert; wegen Mangels an Material ist vielleicht nicht immer die letzte Reinigung erreicht worden, doch sind die gefundenen Schmp. sicher auf wenige Grade genau.

Die Schmp. der isomeren Perchlorate liegen weit auseinander:

α, α' -Bipyridyl-perchlorat:	182 bis 183°;
α, β' -	207 bis 208° ²³ ;
α, γ' -	239 bis 240°;
β, β' -	256 bis 258°;
β, γ' -	277 bis 279°;
γ, γ' -	314 bis 315° (u. Zers.).

Das Perchlorat des 4-(β -Pyridyl)-picolins schmolz bei 164 bis 165°.

²² E. Späth und E. Zajic, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1667 (1935).

²³ Das Pikrolonat des α, β' -Bipyridyls schmilzt um 240 bis 241° (Privatmitteilung E. Späth).

Die Farbreaktion mit Zink und Eisessig

Smith⁷ hat berichtet, daß sein „ β,γ' -Bipyridyl“ mit Zinkstaub und Eisessig eine ähnliche Blaufärbung gab wie das γ,γ' -Bipyridyl. Wir haben gefunden, daß weder das α,γ' -Bipyridyl (als welches wohl das Produkt von Smith zu betrachten ist) noch das β,γ' -Bipyridyl mit dem genannten Reagens Blaufärbung gibt, welche also allein dem γ,γ' -Bipyridyl zukommt und daher als Beweis für das Vorhandensein auch dieses Isomeren in dem Produkt von Smith zu betrachten ist. Die Färbungen mit α,γ' - und β,γ' -, aber auch mit β,β' -Bipyridyl sind gelb bis rötlichbraun, nicht sehr intensiv oder charakteristisch.

Die UV-Absorption der α,γ' -Bipyridyle

Wir haben die UV-Spektren des α,γ' -, des β,γ' - und des γ,γ' -Bipyridyls mit einem Beckman-Spektrophotometer DK 1 gemessen, und zwar in 0,1 n alkohol. Ammoniaklösung, um die Bildung von Pyridiniumionen zu verhindern. Die Lage der Maxima, Minima und Inflexionen entsprach sehr gut den Angaben von Krumholz^{14, 15}, die Extinktionen fanden wir zum Teil erheblich intensiver.

Der Fa. Dr. F. Raschig G. m. b. H. in Ludwigshafen/Rh. (Herrn Dr. W. Mathes) sind wir für mehrfache Überlassung von Pyridinaldehyden, der Austria Tabakwerke A. G. (vorm. Österr. Tabak-Regie) in Wien für die ständige Förderung zu großem Dank verpflichtet. Für die Durchführung der Analysen danken wir Herrn Doz. Dr. G. Kainz (II. Chemisches Universitätsinstitut Wien), für die Aufnahme der UV-Spektren Herrn Dr. J. Derkosch vom gleichen Institut.

Reaktionen mit Diacetylsulfid I*

Über die Einwirkung von Diacetylsulfid auf Chinone

Von

W. Metlesics

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

p-Benzochinon, Toluchinon, 1,4- und 1,2-Naphthochinon werden mit Diacetylsulfid und katalytischen Mengen Borfluorid-ätherat umgesetzt. Die schwefelhaltigen Additionsprodukte entstehen in guter Ausbeute.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Dienon-Phenol-Umlagerung von Chinolacetaten¹⁻³ sollte das Diacetylsulfid (Ac_2O) geeignet sein, genauere Aussagen über den Reaktionsmechanismus zu ermöglichen⁴.

Für den Fall, daß sich das Ac_2S analog dem Acetanhydrid (Ac_2O) verhält, müßten Hydroxylverbindungen zu schwefelfreien Substanzen acetyliert werden:



Der Versuch entspricht der Erwartung: Aus Hydrochinon wird bei Behandlung mit Ac_2S und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure das Hydrochinondiacetat in guter Ausbeute erhalten.

Bei der Umsetzung von Chinonen mit Ac_2S unter den Bedingungen der Thieleschen Reaktion^{5, 6} ist dagegen ein schwefelhaltiges Reaktions-

* Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F. Wessely, in Dankbarkeit zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ B. Witkop und S. Goodwin, Exper. 8, 377 (1952).

² F. Wessely und W. Metlesics, Mh. Chem. 85, 637 (1954).

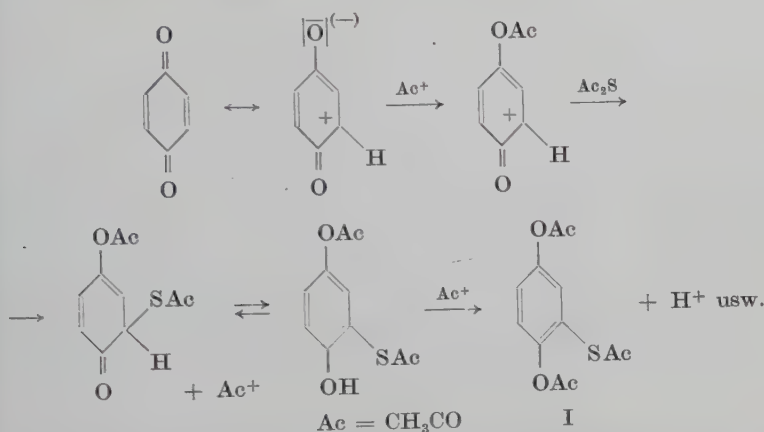
³ S. Goodwin und B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. 79, 179 (1957).

⁴ Entsprechende Versuche sollen in Kürze veröffentlicht werden.

⁵ J. Thiele, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1247 (1898).

⁶ J. Thiele und E. Winter, Ann. Chem. 311, 341 (1900).

produkt zu erwarten. Den Bildungsmechanismus kann man in Analogie zu den Anschauungen von *H. A. E. Mackenzie* und *E. R. S. Winter*⁷ folgendermaßen formulieren:

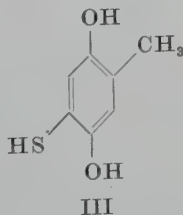
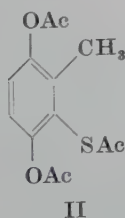


Tatsächlich kann man die Substanz I nach stark exothermer Reaktion in 70%iger Ausbeute isolieren. Zum Vergleich wurde das 2-Mercaptohydrochinon⁸ acetyliert und die gleiche Verbindung erhalten.

Als Katalysator erweist sich BF₃-Ätherat⁹ als besonders günstig, da es beim Zusatz zu reinem Ac₂S keine Zersetzung hervorruft. Auch zeigte sich bei der genaueren Untersuchung der Reaktion von Ac₂S und p-Benzochinon, daß die Menge des als Nebenprodukt stets gebildeten Hydrochinondiacetats bei Verwendung von Perchlorsäure, p-Toluolsulfosäure oder konz. Schwefelsäure zunimmt.

Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte ist gegenüber den Versuchen mit Ac₂O etwas erschwert. Da das Ac₂S unter milden Bedingungen nicht verseift wird, muß es durch Destillation entfernt werden.

Der Umsatz von Toluchinon mit Ac₂S und BF₃-Ätherat liefert in etwa 75%iger Ausbeute ein kristallisiertes Acetatgemisch, das sich



⁷ Trans. Faraday Soc. **44**, 159, 171, 243 (1948).

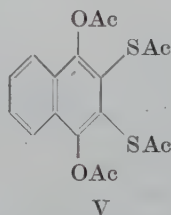
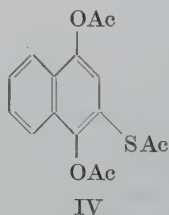
⁸ W. Alcalay, Helv. Chim. Acta **30**, 578 (1947).

⁹ Vgl. L. F. Fieser, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3165 (1948).

leicht trennen läßt. Aus Eisessig wird als schwerer lösliche Substanz das Acetat vom Schmp. 94 bis 97° (II?) in 45%iger Ausbeute isoliert. Die Verseifung der Mutterlauge ergibt das bei 178° schmelzende Thiophenol III, das, bezogen auf Toluchinon, in einer Ausbeute von 17% d. Th. anfällt.

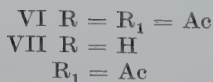
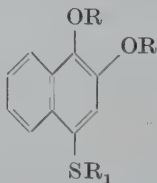
Die beiden Produkte ließen sich durch Mischprobe mit den nach *P. Karrer* und *P. C. Dutta* durch Addition von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ an Toluchinon und nachträgliche Reduktion dargestellten Thiophenolen bzw. deren Acetylverbindungen identifizieren. Das Mengenverhältnis der zwei entstehenden Substanzen ist bei beiden Methoden annähernd das gleiche. Während die Konstitution von III durch Synthese als bewiesen gilt, ist die Formel II von *P. Karrer* und *P. C. Dutta* auf Grund synthetischer Versuche in der Reihe der Methyltoleole nur wahrscheinlich gemacht¹⁰.

Der Umsatz des 1,4-Naphthochinons mit Ac_2S und BF_3 liefert neben einer Spur der Verbindung V in hoher Ausbeute das Triacetat des 1,4-Dihydroxy-2-mercapto-naphthalins IV.



Beide Substanzen lassen sich durch Entschwefeln mit *Raney-Ni* in 1,4-Diacetoxy-naphthalin überführen, außerdem ergibt die KMnO_4 -Oxydation von V in alkalischem Medium Phthalsäure. Die Konstitution der beiden Substanzen erscheint damit eindeutig bestimmt.

1,2-Naphthochinon schließlich liefert die erwartete Substanz VI nur in 42%iger Ausbeute. Dieses Triacetat erwies sich als identisch mit einem nach Acetylieren von VII¹¹ erhaltenen Präparat.

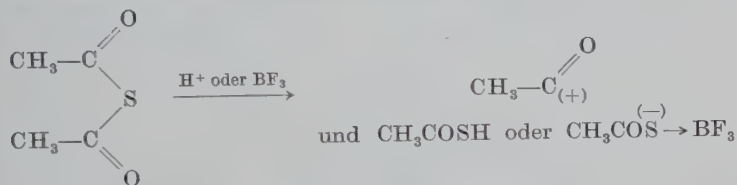


¹⁰ Helv. Chim. Acta **31**, 2080 (1948).

¹¹ B. Ghosh und S. Smiles, J. Chem. Soc. London **105**, 1396 (1914).

Daneben entsteht in 25%iger Ausbeute die Verbindung VIII, deren Konstitution sich nach Verseifung und Überführung in das 3,4,3',4'-Tetramethoxy-1,1'-dinaphthyl (IX) durch Mischprobe mit einem authentischen Präparat¹² beweisen ließ. Die Verbindung VIII ist als das Produkt einer reduktiven Acetylierung aufzufassen und könnte aus dem bei Reaktionen des 1,2-Naphthochinons oft beobachteten „ β -Dinaphthyl-dichinhydron“^{13, 14} entstanden sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Die Bildung der in der Hauptsache erhaltenen Reaktionsprodukte läßt sich zwanglos erklären, wenn man für das Ac_2S das Polarisierungsschema des $\text{Ac}_2\text{O}^7, 15$ übernimmt.



Kation- und Anionanteil dieses mit Schwefel „markierten“ Acetanhydrids sind somit auf Grund der erhaltenen Reaktionsprodukte zu erkennen.

Versuche, verschiedene Aldehyde und Ketone mit Ac_2S umzusetzen, brachten unerwartete Ergebnisse und sollen später veröffentlicht werden.

Experimenteller Teil

A. Allgemeines

Ausgangsmaterialien: Das Diacetylsulfid ließ sich nach den Angaben von W. A. Bonner¹⁶ durch Umsatz von reiner Thioessigsäure mit frisch destilliertem Acetylchlorid darstellen. Die Chinone wurden umkristallisiert und vor Gebrauch sublimiert; das 1,2-Naphthochinon roh eingesetzt. Als Katalysator fand BF_3 -Methylätherat (Fluka) Verwendung.

Einwirkung von Diacetylsulfid auf Chinone: In ein Gemisch von 16 ml Ac_2S (0,15 Mol) und 0,3 ml BF_3 -Ätherat wird unter kräftigem Rühren 0,025 Mol des Chinons in kleinen Portionen zugegeben. Die Temperatur steigt rasch auf 40 bis 45° und wird dort durch schwache Kühlung gehalten. Nach Zugabe des Chinons wird so lange gerührt, bis das Reaktionsgemisch Zimmertemp. erreicht hat. Die entstandene tiefgefärbte Lösung wird mit Äther verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und abgedampft. Das überschüssige Ac_2S wird im Wasserstrahlvak. entfernt und der Destillationsrückstand wie weiter unten angegeben verarbeitet.

¹² F. Straus, O. Bernouilly und P. Mautner, Ann. Chem. **444**, 165 (1925).

¹³ L. F. Fieser und M. A. Peters, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 793 (1931).

¹⁴ H. Cassebaum und W. Langenbeck, Chem. Ber. **90**, 339 (1957).

¹⁵ H. Burton und P. F. G. Praill, Quart. Rev. Chem. Soc. London **6**,

302 (1952).

¹⁶ J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4270 (1950).

B. Spezielles

Reaktion mit Hydrochinon: 1,1 g Hydrochinon wurden unter Zusatz von einigen Tropfen konz. H_2SO_4 und 4,2 ml Ac_2S zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen kristallisierte Hydrochinondiacetat aus, das nach Aufarbeitung der Mutterlauge und Umlösen aus Methanol in 80%iger Ausbeute mit einem Schmp. von 122 bis 125° erhalten wurde.

Reaktion mit p-Benzochinon: Eine Destillation des Abdampfrückstandes bei 0,01 Torr im Kugelrohr ergab bei 120° Badtemp. eine sehr geringe Menge eines gelben Sublimats. Dieses ließ sich nach Reinigung leicht als Hydrochinondiacetat identifizieren. Bei 150 bis 180° ging ein rotes, zähes Öl über, das nach neuerlicher Destillation bei 140 bis 160° durch Anreiben zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zweimaliges Umlösen aus Äther-Petroläther lieferte in 70%iger Ausbeute Kristalle mit dem Schmp. 43 bis 48° (I). Schmp. und Mischschmp. mit einem durch Acetylieren von 2-Mercapto-hydrochinon erhaltenen Präparat lagen in gleicher Höhe.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ (I). Ber. S 12,0, CH_3CO 48,1. Gef. S 11,5, CH_3CO 48,0.

Reaktion mit Toluchinon: Der Abdampfrückstand ließ sich bei 0,01 Torr und 170 bis 190° destillieren und ergab ein gelbes Öl, aus dem mit Eisessig Kristalle mit dem Schmp. 80 bis 90° in 76%iger Ausbeute gewonnen wurden. Aus diesem Gemisch konnten durch Umlösen mit Eisessig 45% d. Th. an II mit dem Schmp. 94 bis 97° erhalten werden.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (II). Ber. S 11,4, CH_3CO 45,7. Gef. S 11,2, CH_3CO 45,2.

Im Gemisch mit einem aus 2-Methyl-?-mercapto-hydrochinon¹⁰ (vgl. S. 538) durch Acetylierung mit Ac_2O und H_2SO_4 dargestellten Präparat war keine Depression des Schmp. zu beobachten. Die gesammelten Mutterlaugen von II wurden mit 5%iger methylalkohol. H_2SO_4 5 Stdn. im N_2 -Strom verseift. Nach Aufarbeitung der Verseifungslösung ließen sich Kristalle isolieren, die aus Benzol umgelöst bei 173 bis 178° schmolzen und mit 2-Methyl-5-mercaptohydrochinon durch Mischprobe identifiziert wurden (III). Die Ausbeute betrug 17% d. Th.

Reaktion mit 1,4-Naphthochinon: Nach dem Entsäuern der Ätherlösung und Stehen über Nacht hatten sich Kristalle mit dem Schmp. 180 bis 193° in 3%iger Ausbeute abgeschieden. Umlösen aus Eisessig lieferte eine Substanz mit dem Schmp. 195 bis 198° (V).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}_2$ (V). Ber. C 55,10, H 4,11, S 16,3, CH_3CO 43,9.
Gef. C 55,76, H 4,11, S 16,7, CH_3CO 42,0.

Diese Substanz gab bei der Oxydation mit KMnO_4 in Alkali und der üblichen Aufarbeitung Phthalsäureanhydrid. Die Behandlung von V in siedend alkohol. Lösung mit der 10fachen Menge Raney-Ni lieferte nach entsprechender Aufarbeitung reines 1,4-Diacetoxynaphthalin.

Nach Abtrennen der geringen Menge V wurde die äther. Lösung eingedampft und die Hauptmenge des Ac_2S bei 15 Torr entfernt. Aus dem Rückstand konnten beim Stehen in Methanol in 80%iger Ausbeute Kristalle mit dem Rohschmp. 117 bis 120° erhalten werden. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol und Eisessig lag der Schmp. bei 121 bis 123° (IV).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (IV). Ber. C 60,38, H 4,43, S 10,1, CH_3CO 40,6.
Gef. C 60,93, H 4,71, S 9,4, CH_3CO 39,9.

Auch IV ließ sich durch Behandeln mit *Raney*-Ni in 80%igem siedenden Alkohol glatt zu 1,4-Diacetoxynaphthalin entschwefeln.

Reaktion mit 1,2-Naphthochinon: Nach Zusatz von Äther zum Reaktionsgemisch fiel in 25%iger Ausbeute eine weiße mikrokristalline Substanz an, die nach Umlösen aus CH_2Cl_2 -Aceton bei 133 bis 135° sehr stark sinterte, aber erst bei wesentlich höherer Temperatur klar durchgeschmolzen war, wie es für die Substanz VIII in der Literatur¹² beschrieben ist. Diese Substanz ließ sich durch Behandeln mit alkohol. Kalilauge und einem Überfluß von Dimethylsulfat in einen Tetramethyläther überführen, dessen Konstitution durch Mischprobe mit einem auf anderem Wege¹² dargestellten 1,4,3',4'-Tetramethoxy-1,1'-dinaphthyl (IX) bewiesen werden konnte. Die Mutterlauge von VIII lieferte nach Abdestillieren des Äthers und des Ac_2S nach Aufnehmen des Rückstandes in Methanol Kristalle vom Schmp. 145 bis 150°. Diese konnten durch Umlösen aus Eisessig gereinigt werden und schmolzen dann bei 154 bis 156° (VI). Die Ausbeute betrug 42% d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (VI). Ber. S 10,1, CH_3CO 40,6. Gef. S 10,4, CH_3CO 41,1.

Ein nach *B. Ghosh* und *S. Smiles*¹¹ dargestelltes 1,2-Dihydroxy-4-acetylmercapto-naphthalin wurde mit Ac_2S und H_2SO_4 acetyliert und ergab nach der üblichen Aufarbeitung Kristalle, deren Schmp. und Mischschmp. mit VI in gleicher Höhe lagen.

Dem Vorstand des II. Chemischen Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wesely*, bin ich für die Unterstützung dieser Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

Die Analysen führte Herr Doz. Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium der II. Chemischen Institutes aus.

Die Vergleichssubstanzen und Ausgangsmaterialien wurden von Frau stud. chem. *M. Münster* dargestellt.

Zur Kenntnis der Polymerisation des Styrols in Lösung*

Von

J. W. Breitenbach und A. Schindler

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

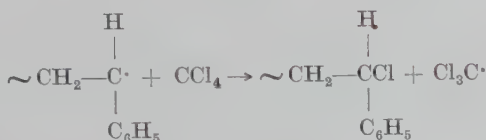
Es wird versucht, näheren Einblick in den Mechanismus der Polymerisation des Styrols in Mischung mit aromatischen und aliphatischen chlorierten Kohlenwasserstoffen, bei Anregung mit Azo-isobuttersäurenitril und Benzoylperoxyd bei 70° C, zu gewinnen. Die Abhängigkeit der Polymerisationsgeschwindigkeit vom Mischungsverhältnis läßt sich einheitlich durch Annahme eines Käfigeffektes im Sinne von Matheson deuten. Die Abhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades vom Mischungsverhältnis ergibt für m-Dichlorbenzol das Fehlen einer Übertragungswirkung, für o-Chlortoluol eine Übertragungskonstante $C_L = 6,2 \cdot 10^{-5}$, für Dichloräthan $C_L = 1,1 \cdot 10^{-4}$. In m-Dichlorbenzol und in Dichloräthan entstehen praktisch chlorfreie Polymere, was im ersten Fall eine Übereinstimmung, im zweiten Fall aber ein Widerspruch zur Konzentrationsabhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades bedeutet. In Mischung mit Tetrachloräthan liefert Styrol chlorhaltige Polymere.

Die chemische Einwirkung eines zunächst für indifferent gehaltenen Lösungsmittels auf die Polymerisation einer ungesättigten Verbindung wurde zuerst bei der Polymerisation von Styrol in Mischung mit Tetrachlorkohlenstoff beobachtet¹. Die bei diesen Versuchen gebildeten Polymeren enthielten Chlor chemisch gebunden, und zwar bis zu 25%. Die heute allgemein angenommene Erklärung für diese Erscheinung

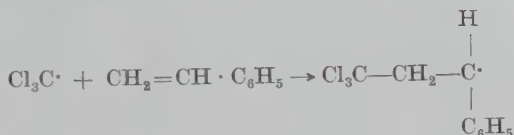
* Herrn Prof. Dr. F. Wessely mit den besten Wünschen zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

¹ J. W. Breitenbach, A. Springer und E. Abrahameczik, Österr. Chem. Ztg. 41, 182 (1938).

haben Mayo und Mitarbeiter gegeben². Die wachsenden Ketten haben als freie Radikale die Fähigkeit, mit Tetrachlorkohlenstoff zu reagieren (Übertragungsreaktion):



Das CCl_3 -Radikal reagiert mit dem Monomeren und ruft so das Wachstum einer neuen Kette hervor:



Eine solche Übertragungsreaktion führt, wie man leicht einsieht, auch zu einer Herabsetzung des mittleren Polymerisationsgrades des Polymeren. Je häufiger sie stattfindet, um so kleiner wird der mittlere Polymerisationsgrad der Polymeren gegen die mittlere kinetische Kettenlänge der Polymerisationsreaktion. Gerade dieses zweite Kriterium wurde in der Folge in großem Umfang benutzt, um die Übertragungswirkung von Lösungsmitteln bei der Polymerisation von verschiedenen Monomeren zu bestimmen³. Aus der Herabsetzung des mittleren Polymerisationsgrades wird die Übertragungskonstante C_L berechnet, die das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der oben angeführten Übertragungsreaktion, k_4 , zu der der Wachstumsreaktion, k_2 , ist.

Dieses Verfahren ist nicht völlig eindeutig, da die kinetischen Ansätze, die benützt werden, für eine Mischung von Flüssigkeiten nicht mit gleicher Strenge gegeben sind, wie das für eine Gas Mischung der Fall wäre. Um so wichtiger ist es, solche Ergebnisse durch die Untersuchung des chemischen Einbaus der betreffenden Stoffe zu stützen. Versuche mit halogensubstituierten Aromaten zeigten nun, daß ein solcher Einbau, wenn überhaupt, so in einem viel geringeren Maße stattfindet, als es die aus den Polymerisationsgraden berechnete Übertragungskonstante fordern würde⁴. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde die Anschauung entwickelt, daß für aromatische Verbindungen eine

² F. R. Mayo, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2324 (1943). — R. A. Gregg und F. R. Mayo, *ibid.* **70**, 2373 (1948).

³ Vgl. die Übersicht von J. W. Breitenbach, Z. Elektrochem. **60**, 286 (1956).

⁴ J. W. Breitenbach, Makromol. Chem. **8**, 147 (1952).

Übertragung ohne chemischen Einbau möglich sein soll⁵. Unserer Meinung nach ist diese Hypothese wenig befriedigend.

Die Ergebnisse für die Übertragungskonstanten der Lösungsmittel wurden vorwiegend bei der thermischen Polymerisation gewonnen. Hier ist der Mechanismus und die Kinetik der Startreaktion der Polymerisation noch nicht völlig geklärt und daraus ergibt sich eine weitere Unsicherheit in der Auswertung der Übertragungsversuche. Es schien uns deshalb wichtig, Versuche mit definierten Startersubstanzen auszuführen und außerdem auch aliphatische, halogensubstituierte Lösungsmittel zu verwenden, bei denen nach den Ergebnissen mit Tetrachlor- und Tetrabromkohlenstoff ein enger Zusammenhang zwischen Herabsetzung des mittleren Polymerisationsgrades und chemischem Einbau vorhanden ist. Da die chlorierten Methanderivate wegen ihrer großen Flüchtigkeit unbequem zu handhaben sind, haben wir Äthanderivate verwendet.

Experimentelles und Ergebnisse

Es werden in der vorliegenden Arbeit drei experimentelle Größen diskutiert, nämlich Polymerisationsgeschwindigkeit, mittlerer Polymerisationsgrad und Halogengehalt der Polymeren.

Die Polymerisationsanregung erfolgte, um möglichst klare kinetische Verhältnisse zu haben, durch Azo-isobuttersäurenitril (AIBN); zur Herstellung von Polymeren, die auf ihren Halogengehalt untersucht werden sollten, wurde aber Benzoylperoxyd (BPO) verwendet, da der Stickstoff der Nitrilgruppe des eingebauten Starterbruchstückes bei der azidimetrischen Halogenbestimmung stört. Die Durchführung der Polymerisationsversuche (Vorbereitung der Proben im Hochvak.), Bestimmung des Polymerisationsumsatzes und Charakterisierung der Polymerisate durch Viskositätsmessungen (Viskositätszahl) geschah in bekannter Weise.

Die Halogenbestimmung an stickstofffreien Substanzen erfolgte nach der Spiralrohrmethode nach *Pregl* mit azidimetrischer Titration⁶. Die Polymeren wurden im Sauerstoffstrom bei 900° C über Quarzwolle verbrannt und die Verbrennungsgase durch ein Spiralrohr, gefüllt mit zirka 10%igem, gegen Methylrot-Methylenblau-Mischindikator neutralisiertem Wasserstoffperoxyd geleitet. Nach der Verbrennung wurde die Absorptionsflüssigkeit mit zirka 6 ml Wasser aus dem Spiralrohr gespült und mit 0,01 n KOH neutralisiert. Nach Ansäuern mit zirka 0,06 ml 0,01 n H₂SO₄ und Verkoochen des CO₂ wurde mit 0,01 n KOH gegen obigen Mischindikator auf denselben Farbton titriert, auf den das Wasserstoffperoxyd eingestellt worden war. Zur Kontrolle ist mehrmalige Hin- und Rücktitration erforderlich. Das Endvolumen an verbrauchter KOH ergibt sich als Differenz:

$$\sum \text{ml KOH} - \sum \text{ml H}_2\text{SO}_4 = v.$$

⁵ *F. R. Mayo*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 6133 (1953).

⁶ Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chem. Institutes der Universität Wien ausgeführt. Wir sind Herrn *J. Zak* für die überaus sorgfältige Ausführung zu Dank verpflichtet.

Die experimentellen Ergebnisse sind in den beiden folgenden Tabellen 1 und 2 angeführt.

Tabelle 1. Polymerisation von Styrol in verschiedenen Lösungsmitteln bei 70° C und Startung mit AIBN

Mischungsverhältnis Mole Lsgsm./ Mol Styrol	$c_S \cdot 10^3$ Starterkonz. Mole $\cdot l^{-1}$	Polymeri- sationsdauer in Stdn.	$u \cdot 10^3$ Monomerumsatz in Bruchteilen	$[\eta]$ Viskositätszahl in $ml \cdot g^{-1}$	$\bar{P}^7$ mittlerer Polymerisations- grad
m-Dichlorbenzol					
4,98	3,72	1,0	4,64	20,9	219
8,98	2,29	2,0	6,16	18,0	182
13,22	1,61	2,5	6,25	15,9	157
o-Chlortoluol					
0,16	6,70	1,0	7,22	51,4	679
1,00	3,86	1,0	5,69	48,2	621
4,38	4,15	1,5	6,87	22,0	233
8,72	2,29	2,0	6,16	17,3	173
13,11	1,58	2,5	5,92	15,6	153
1,1,2,2-Tetrachloräthan					
1,06	2,83	2,5	10,99	48,9	631
3,26	6,11	2,0	12,10	22,1	235
5,48	4,77	2,5	13,18	18,3	187
7,17	12,85	1,5	12,01	11,5	105
7,17	24,68	1,0	10,49	9,6	84
1,2-Dichloräthan					
19,6	1,17	4,0	7,15	18,8	134
31,9	0,74	5,0	6,07	11,6	106
43,2	0,41	5,25	4,28	12,9	121
48,4	0,49	9,0	7,13	10,5	94

Polymerisationsgeschwindigkeit

Unter der Voraussetzung, daß keine wesentlichen Unterschiede in den Reaktionsfähigkeiten der in dem polymerisierenden System entstehenden Radikale auftreten, gilt für die Polymerisationsgeschwindigkeit v_2 die Beziehung

$$v_2 = (k_0 k_2^2 / k_3)^{1/2} c_S^{1/2} c_M, \quad (1)$$

worin k_0 , k_2 , k_3 die Geschwindigkeitskonstanten des Starterzerfalls, der Wachstums- und Abbruchsreaktion bedeuten und c_M und c_S für die Konzentrationen an Monomeren und Starter stehen.

⁷ Berechnet nach der von J. W. Breitenbach, A. Renner, H. P. Frank und E. Kindl, Mh. Chem. 81, 455 (1950), angegebenen Beziehung aus den in Toluol gemessenen Viskositätszahlen.

Tabelle 2. Polymerisation von Styrol in verschiedenen Lösungsmitteln bei 70°C und Startung mit BPO

Mischungsverhältnis Mole Lsgsm./ Mol Styrol	$c_S \cdot 10^3$ Starterkonz. Mole $\cdot l^{-1}$	Polymerisationsdauer in Stdn.	$u \cdot 10^3$ Monomerumsatz in Bruchteilen	$[\eta]$ Viskositätszahl $ml \cdot g^{-1}$	$\bar{P}^7$ mittlerer Polymerisationsgrad	% Chlor im Polymeren
m-Dichlorbenzol						
2,04	4,84	1,5	4,41	43,3	542	—
2,40	4,34	1,5	4,21	40,8	503	—
3,58	8,37	1,0	3,91	27,6	310	< 0,01
7,27	4,64	2,0	5,14	22,0	233	< 0,01
13,25	2,69	2,0	3,97	17,7	179	< 0,01
o-Chlortoluol						
10,4	1,22	3,0	4,10	26,7	297	—
20,3	0,65	4,0	3,41	21,2	223	—
1,1,2,2-Tetrachloräthan						
3,27	3,24	1,0	2,74	31,8	370	0,57
3,27	3,98	3,0	10,12	28,0	314	0,65
7,17	8,35	2,0	8,12	16,4	163	0,31
1,2-Dichloräthan						
0,99	0,77	4,5	5,34	112,3	1795	—
1,98	1,09	4,5	6,09	71,1	1020	—
2,92	15,83	1,0	5,25	23,4	252	0,07
3,22	29,60	1,0	6,19	18,9	194	< 0,01
9,42	11,38	2,75	10,5	12,6	117	< 0,01
18,26	1,75	4,5	6,72	16,3	161	—
21,4	4,72	5,0	11,4	11,4	103	0,14
21,4	2,38	5,5	8,83	13,4	128	0,09
21,4	0,78	5,5	5,22	18,3	187	—

Eine weitere Voraussetzung dieser einfachen Beziehung ist die, daß entweder alle beim Zerfall des Starters entstehenden Radikale die Polymerisation anregen oder doch zumindest ein von den Reaktionsbedingungen unabhängiger Bruchteil dazu ausgenutzt wird. Wir haben schon in einer früheren Arbeit gezeigt⁸, daß weder bei der Anregung mit BPO, noch bei einer Anregung mit AIBN eine 100%ige Radikalausnutzung besteht. Man kann diese Tatsache durch einen Käfigeffekt deuten⁹. Die Radikale entstehen paarweise und es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit zu ihrer chemischen Vereinigung, bevor sie weit genug auseinander diffundiert sind, um als von einander unabhängige kinetische Einheiten betrachtet werden zu können. Nimmt man nun

⁸ J. W. Breitenbach und A. Schindler, Mh. Chem. 83, 724 (1952).

⁹ M. S. Matheson, J. Chem. Physics 13, 584 (1945).

, daß das Entkommen aus dem Käfig durch eine Reaktion mit einem nachbarten Styrolmolekül, das einen Teil der Käfigwand bildet, erleichtert wird, so kann man erwarten, daß durch Zusatz eines anderen Lösungsmittels die Entweichungswahrscheinlichkeit herabgesetzt und damit die Radikalausbeute bei der Polymerisation vermindert wird.

Es lautet daher die Stationaritätsbedingung für die Startreaktion:

$$f k_0 c_S = k_1 c_R c_M, \quad (2)$$

worin c_R die Konzentration der Starterradikale und f den unter den jeweiligen Versuchsbedingungen zum Polymerisationsstart ausgenutzten Bruchteil der Starterradikale bedeutet. Der kinetische Ansatz nach *Matheson* verlangt eine Abhängigkeit des Nutzeffektes f von der Monomerkonzentration nach

$$1/f = 1 + (k_x/k_1) (1/c_M), \quad (3)$$

worin k_x die Geschwindigkeitskonstante der Radikalkombination ist.

Unter Berücksichtigung der nicht 100%igen Radikalnutzung muß man an Stelle von Gl. (1) schreiben:

$$-(dc_M/dt) = v_2 = (f k_0 k_2^2/k_3)^{1/2} c_S^{1/2} c_M. \quad (4)$$

Aus der Polymerisation des unverdünnten Styrols erhält man durch Kombination von Messungen der Polymerisationsgeschwindigkeit und des Polymerisationsgrades für

$$k_3/k_2^2 = 0,139 \quad (\text{bei } 70^\circ \text{ C})$$

und kann damit aus Gl. (4) den Nutzeffekt des Starters berechnen und seine durch Gl. (3) gegebene Konzentrationsabhängigkeit überprüfen.

Zur Auswertung der in Tabelle 1 gegebenen Umsatzbestimmungen bei AIBN-Startung ist die direkte Verwendung von Gl. (4) nicht möglich, da wegen der hohen Zerfallskonstante des AIBN bei der Versuchstemperatur die Abnahme der Starterkonzentration während der Polymerisation berücksichtigt werden muß. Wie von verschiedenen Autoren festgestellt, zerfällt das AIBN streng nach erster Ordnung mit einer von der Art des Lösungsmittels praktisch unabhängigen Zerfallskonstante. Es ergibt sich nach eigenen Messungen für den Zerfall in Styrol bei 70° für k_0 ein Wert von

$$k_0 = 0,163 \text{ (h}^{-1}\text{)}.$$

Vernachlässigt man wegen der geringen Umsätze die Änderung der Monomerkonzentration, so geht Gl. (4) über in

$$-(dc_M/c_M^0) = (f k_0 k_2^2/k_3)^{1/2} (c_S^0)^{1/2} \exp(-k_0 t/2) dt \quad (5)$$

und ergibt nach Integration, unter Einführung des Umsatzes u

$$1 - (c_M/c_M^0) \equiv u = (2/k_0) (f k_0 k_2^2/k_3)^{1/2} (c_S^0)^{1/2} [1 - \exp(-k_0 t/2)]. \quad (6)$$

Die Anfangsgeschwindigkeit der Polymerisation ist damit gegeben zu

$$(v_2/c_M)_{t=0} = u (k_0/2) [1 - \exp(-k_0 t/2)]^{-1}. \quad (1)$$

Die derart berechneten Anfangsgeschwindigkeiten sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3. Anfangsgeschwindigkeiten und Starternutzeffekt bei AIBN-Startung bei 70° C

Mischungsverhältnis Mole Lsgsm./ Mol Styrol	$(c_S^0)^{1/2} \cdot 10^2$ (Mole/l) ^{1/2}	$(v_2/c_M)_{t=0}$ Bruchteile/Std. · 10 ²	$(f k_0 k_2^2/k_3)^{1/2}$	$f \cdot 10^2$ Starter- nutzeffekt
m-Dichlorbenzol				
4,98	6,10	4,82	0,79	53,3
8,98	4,78	3,35	0,70	41,9
13,22	4,01	2,75	0,68	40,0
o-Chlortoluol				
0,16	8,18	7,61	0,93	73,7
1,00	6,21	5,91	0,95	76,8
4,38	6,44	4,77	0,74	46,7
8,72	4,78	3,35	0,70	41,9
13,11	3,97	2,64	0,67	37,6
1,1,2,2-Tetrachloräthan				
1,06	5,31	4,88	0,92	71,8
3,26	7,82	6,57	0,84	60,1
5,48	6,89	5,84	0,85	61,4
7,17	15,7	11,98	0,76	49,5
7,17	11,3	8,58	0,76	49,5
1,2-Dichloräthan				
19,6	3,42	2,09	0,61	31,9
31,9	2,71	1,48	0,55	25,5
43,2	2,02	1,04	0,52	22,6
48,4	2,22	1,12	0,50	21,7

Wie sich aus den Werten der Spalte 4 in Tabelle 3 ergibt, ist die einfache, von Gl. (1) verlangte Proportionalität der Anfangsgeschwindigkeit zur Wurzel aus der Starterkonzentration nicht erfüllt. Mit zunehmender Monomerkonzentration nimmt auch die Polymerisationsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Starterkonzentration ab, wie durch Kombination der Gl. (3) und (4) verlangt wird. Die Abb. 1 bringt die von Gl. (3) verlangte Abhängigkeit des Nutzeffektes von der Monomerkonzentration, die von den Werten der Spalte 5 in Tabelle 3 ziemlich gut erfüllt wird. Es zeigt sich, daß k_{tr} , die Geschwindigkeitskonstante der Radikalkombination, etwa gleich der Geschwindigkeitskonstante der Kettenstartung, k_1 , ist.

Bei der BPO-Startung ist die Berechnung des Nutzeffektes in der bei AIBN-Startung gebrachten Weise nicht möglich, da die Zerfallsgeschwindigkeit des Peroxyds infolge des hier auftretenden induzierten Zerfalls stark von der Art des Lösungsmittels und damit auch vom Mischungsverhältnis abhängt.

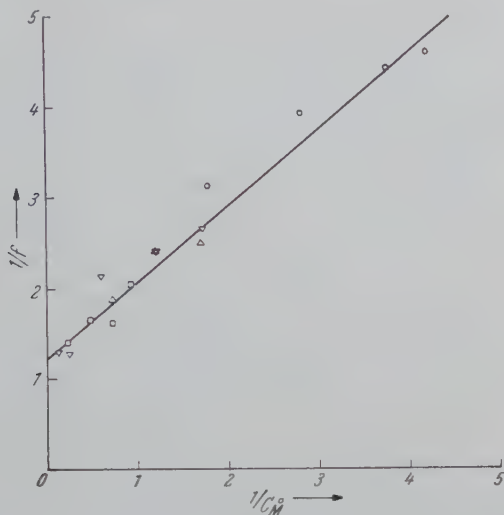


Abb. 1. Abhängigkeit des Starternutzeffektes von der Monomerkonzentration bei AIBN-Startung bei 70°. (Δ m-Dichlorbenzol, ∇ o-Chlortoluol, $\square$ Tetrachloräthan, $\circ$ Dichloräthan)

Mittlerer Polymerisationsgrad und Halogengehalt der Polymeren

Allgemein gilt, bei Berücksichtigung einer eventuellen Übertragungsfunktion von Monomerem, Starter und Lösungsmittel, für den mittleren Polymerisationsgrad die Beziehung

$$1/\bar{P} = (k_3/k_2 c_M) c_{RK} + C_L (c_L/c_M) + C_S (c_S/c_M) + C_M, \quad (8)$$

worin c_{RK} , c_L und c_S die Konzentrationen an Radikalketten, an Lösungsmittel und Starter und C_L , C_S und C_M die Übertragungskonstanten von Lösungsmittel, Starter und Monomerem bedeuten.

Wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt wurde, ist die stationäre Konzentration an Radikalketten nicht nur von der Starterkonzentration, sondern auch von der Konzentration des Monomeren abhängig. Um Gl. (8) möglichst voraussetzungslos auszuwerten, muß man daher die stationäre Konzentration an Radikalketten durch die jeweilige Polymerisationsgeschwindigkeit v_2 ausdrücken.

$$1/\bar{P} - C_M - C_S (c_S/c_M) = (k_3/k_2^2 c_M) (v_2/c_M) + C_L (c_L/c_M). \quad (9)$$

Für die beiden Korrekturgrößen an $1/\bar{P}$ in Gl. (9), die die Übertragungswirkung des Monomeren und des BPO berücksichtigen und die aus der Polymerisation des unverdünnten Styrols erhalten werden können, ergaben eigene Versuche bei 70°

$$C_M = 9,6 \cdot 10^{-5}^{10} \quad \text{und} \quad C_{\text{BPO}} = 0,12^{11}.$$

damit erhält man

$$1/\bar{P}_{\text{kor.}} = 1/\bar{P} - 9,6 \cdot 10^{-5} - 0,12 \cdot (c_{\text{BPO}}/c_M). \quad (10)$$

Betrachten wir zunächst die Ergebnisse beim m-Dichlorbenzol. Analytisch läßt sich kein Halogengehalt in den Polymeren feststellen. Wenn man das als Beweis dafür nimmt, daß in analytisch nachweisbarem Umfang keine Übertragungsreaktion zwischen wachsender Kette und m-Dichlorbenzol stattgefunden hat, so sollte die Beziehung gelten:

$$(1/P_{\text{kor.}}) (c_M/v_2) c_M = k_3/k_2^2 = \text{konst.} \quad (11)$$

Wie Tabelle 4 zeigt, ist diese Bedingung gut erfüllt.

Die verhältnismäßig gute Übereinstimmung der Werte in der 3. Spalte der Tabelle 4 darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß diese nur für

Tabelle 4. Konzentrationsabhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades bei Polymerisation in m-Dichlorbenzol

Starter	Mischungsverhältnis	$(1/P_{\text{kor.}}) (c_M/v_2) c_M$
BPO	2,04	0,142
	2,40	0,145
	3,58	0,118
	7,27	0,140
	13,25	0,144
AIBN	4,98	0,135
	8,98	0,145
	13,22	0,144

Relativwerte zutrifft. Die Berechnung von Absolutwerten von kinetischen Größen unter Verwendung von mittleren Polymerisationsgraden ist natürlich mit der Ungenauigkeit behaftet, die in der verwendeten Beziehung zwischen Polymerisationsgrad und Viskositätszahl steckt. Nach den heute noch vorhandenen Widersprüchen in der Literatur kann man nicht mit größerer Genauigkeit als etwa 25% rechnen. Bei den Versuchen mit BPO als Starter wurde keine exakte Berechnung der Anfangsgeschwindigkeiten aus den Umsätzen durchgeführt. Da auch für den mittleren Polymerisationsgrad die Anfangswerte nicht zugänglich sind, sondern die an den Polymerisaten gemessenen integralen Werte verwendet werden müssen, werden sich die Fehler zum Teil kompensieren. Der Einfluß der Verbreiterung der Verteilungsfunktion auf die Viskositätszahl bleibt dabei allerdings unberücksichtigt.

¹⁰ Unveröffentlichte Versuche.

¹¹ Vgl. Anm. 3 sowie weitere unveröffentlichte Versuche.

Die Zahlen der Tabelle 4 zeigen, daß beim m-Dichlorbenzol die Auswertung der Konzentrationsabhängigkeit ebenso wie die Halogenbestimmung zu einem verschwindend kleinen Wert der Übertragungskonstante führt. Das ist besonders bemerkenswert, da bei thermischer Polymerisation von Styrol in Mischung mit m-Dichlorbenzol bei 140° zwar ebenfalls praktisch chlorfreie Produkte entstanden, aus der kinetischen Auswertung der mittleren Polymerisationsgrade aber doch eine Übertragungskonstante von $C = 1,4 \cdot 10^{-4}$ berechnet wurde. Das spricht dafür, daß die Kinetik der thermischen Polymerisation nicht exakt genug festgelegt ist, um eine solche Berechnung einwandfrei zu

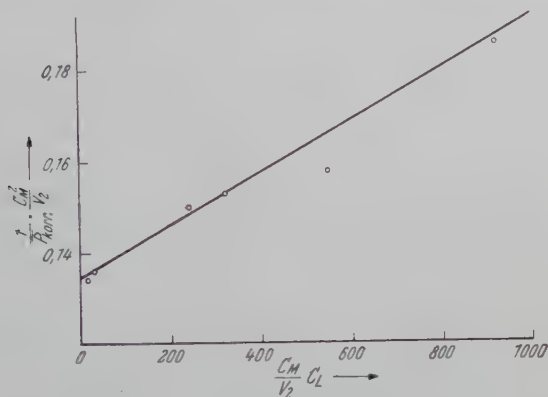


Abb. 2. Konzentrationsabhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades bei Polymerisation in o-Chlortoluol bei 70° nach Gl. (9) und (10). (BPO- und AIBN-Startung)

ermöglichen. Dieser Umstand muß vielleicht auch bei der Beurteilung der von Mayo⁵ an Brombenzol erhaltenen Ergebnisse in Betracht gezogen werden, so daß doch auch dem Brombenzol und dem schon früher von uns untersuchten Chlorbenzol keine meßbare Übertragungswirkung zukommt.

Bei den in o-Chlortoluol gewonnenen Polymeren reichten die Mengen für Halogenbestimmungen nicht aus. Die Auswertung der mittleren Polymerisationsgrade in der beschriebenen Weise wird in Abb. 2 gezeigt; aus der Neigung der Kurve ergibt sich für die Übertragungskonstante¹²

$$C_L = 6,2 \cdot 10^{-5}.$$

¹² Die Tatsache, daß bei der Polymerisation von Styrol in o-Chlortoluol ein, wenn auch kleiner, so doch endlicher Wert für die Übertragungskonstante erhalten wird, steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer, noch unveröffentlichter Versuche über thermische Polymerisation. Bei 140° C ergab sich aus der Konzentrationsabhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades für die Übertragungskonstante ein Wert von $1,8 \cdot 10^{-4}$; in ungefährer Übereinstimmung damit entstanden Polymere mit Chlorgehalten von 0,1 bis 0,2%.

Etwas widerspruchsvoll sind die Ergebnisse der Halogenbestimmung bei den in Dichloräthanlösung gewonnenen Polymeren. Legt man das Hauptgewicht auf die beiden Versuche, bei denen praktisch chlorfreie Polymerisate erhalten wurden, so würde das wieder eine übertragungs-freie Polymerisation bedeuten. Im Widerspruch dazu steht allerdings die Auswertung der mittleren Polymerisationsgrade (Abb. 3), wobei man ziemlich eindeutig eine Übertragungskonstante von $C_L = 1,1 \cdot 10^{-4}$ erhält. Man muß entweder annehmen, daß doch die beiden Halogen-

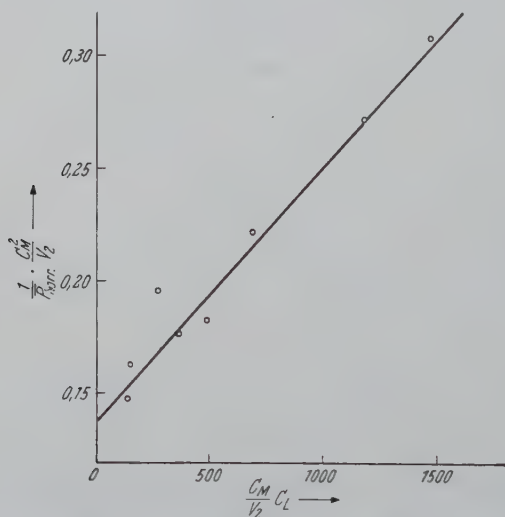


Abb. 3. Konzentrationsabhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades bei Polymerisation im Dichloräthan bei 70° nach Gl. (9) und (10). (BPO- und AIBN-Startung)

bestimmungen fehlerhaft sind oder daß für die Konzentrationsabhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades noch andere, bis jetzt nicht erfaßte Einflüsse verantwortlich sind. Die Klärung dieser Frage muß gegenwärtig offen bleiben.

Beim Tetrachloräthan spricht der analytisch feststellbare Chlorgehalt eindeutig für das Vorliegen einer Übertragungsreaktion. Eine Betrachtung der mittleren Polymerisationsgrade zeigt sogar, daß der Halogengehalt größer ist als einer Übertragungsreaktion entsprechen würde, was qualitativ den Verhältnissen, die seinerzeit bei Tetrachlor- und Tetrabromkohlenstoffzusatz gefunden wurden, entspricht.

Die Ergebnisse, die hier für die Übertragungsfunktion der vier verwendeten Flüssigkeiten erhalten wurden, scheinen uns deshalb interessant zu sein, weil sie zeigen, daß schon bei verhältnismäßig nahe verwandten Substanzen große Unterschiede festzustellen sind. Das konventionelle

Verfahren, allein aus der Abhängigkeit des mittleren Polymerisationsgrades vom Mischungsverhältnis Übertragungskonstante zu berechnen¹³, darf in seiner Bedeutung nicht überschätzt werden. Aber selbst die Berücksichtigung der Änderung der Polymerisationsgeschwindigkeit mit dem Mischungsverhältnis führt, wie die Versuche mit Dichloräthan zeigen, nicht immer zu klaren Verhältnissen. Zweifellos wird nur eine Verbreiterung des experimentellen Materials auch in solchen Fällen eine Klärung bringen können.

¹³ Vgl. etwa *G. S. Misra* und *R. N. Chadha*, *Makromol. Chem.* **23**, 134 (1957).

Über das Dihydro-1,4-benzthiazin und ähnliche Verbindungen

Von

O. Hromatka*, M. Vaculny, J. Augl und K. Wiltshke

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

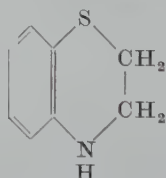
(Eingegangen am 10. Juli 1957)

Im Gegensatz zu den Angaben der Literatur entsteht aus o-Aminothiophenol, Äthylenoxyd und KOH nicht Dihydro-1,4-benzthiazin, sondern β -Hydroxyäthyl-o-aminophenylsulfid, ebenso auch bei der Reduktion von β -Hydroxyäthyl-o-nitrophenylsulfid mit SnCl_2 und HCl.

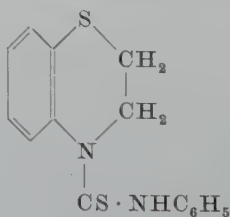
Bei der von Langlet beschriebenen Reaktion wird aus o-Aminothiophenol, Dibromäthan und KOH 1,2-Di-o-aminothiophenyläthan, daneben ein Öl erhalten, das Dihydro-1,4-benzthiazin enthält. Letztere Verbindung wurde kristallisiert und rein durch Behandeln von 3-Oxo-dihydro-1,4-benzthiazin mit LiAlH_4 gewonnen. Dihydro-1,4-benzthiazin-1-dioxyd läßt sich entsprechend den Literaturangaben aus β -Chloräthyl-o-nitrophenyl-sulfon herstellen.

Zu Vergleichszwecken wurde Äthyl-o-aminophenyl-sulfon hergestellt.

In einer früheren Abhandlung¹ wurde festgestellt, daß aus o-Aminothiophenol und Cyclohexenoxyd in alkalischer Lösung nicht Hexahydro-



I



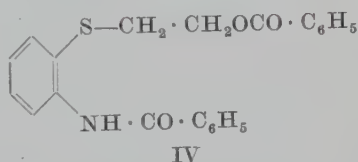
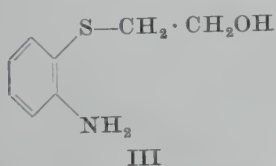
II

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag freundlichst gewidmet.

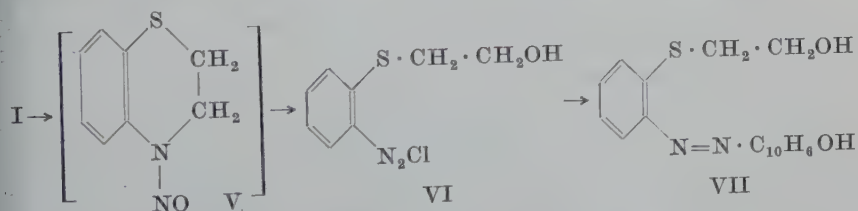
¹ O. Hromatka, M. Vaculny, H. Petrousek und F. Grass, Mh. Chem. 88, 307 (1957).

phenthiazin entsteht, sondern 2-Hydroxycyclohexyl-2-aminophenyl-sulfid. Nach diesem Ergebnis war es sehr unwahrscheinlich, daß Dihydro-1,4-benzthiazin I nach den Angaben von *Culvenor*, *Davies* und *Heath*² aus o-Aminothiophenol und Äthylenoxyd gebildet werden könnte. *Culvenor* gab für das von ihm erhaltene Öl vom Sdp.₂₀ 203 bis 210° keine Analysen an. Er erhielt aber daraus mit Phenylisothiocyanat Kristalle vom Schmp. 128 bis 129°, die er für identisch mit der gleich schmelzenden Verbindung II von *Langlet*³ hielt. *Langlet* hatte aus o-Aminothiophenol, Äthylenbromid und KOH in geringer Ausbeute ein öliges Dihydro-1,4-benzthiazin erhalten und dieses durch Bildung der Verbindung II vom Schmp. 129° mit Phenylisothiocyanat charakterisiert.

Nach *Culvenor* beschäftigten sich auch *Fusco* und *Palazzo*⁴ mit dem Dihydro-1,4-benzthiazin und behaupteten, daß bei der Reduktion von β -Hydroxyäthyl-o-nitrophenylsulfid mit Zinn und HCl nicht das erwartete β -Hydroxyäthyl-o-aminophenylsulfid III entstünde, sondern unter gleichzeitigem Ringschluß Dihydro-1,4-benzthiazin I. Die von *Fusco* und *Palazzo* erhaltene Verbindung vom Sdp._{1.5} 144° erstarrte zu Kristallen vom Schmp. 38°. Es ist sehr verwunderlich, daß die Autoren die kristallisierte Base nicht analysierten, sondern ein hygroskopisches Hydrochlorid, ein Pikrolonat vom Zersp. 168° und ein Tartrat vom Schmp. 125° herstellten. Nur in letzterer Verbindung wurde ein Gehalt von 10,29% S angegeben, der aber besser für das Tartrat von III — S ber. 10,04 — als von I — S ber. 10,64 — stimmt.



Fusco und *Palazzo* standen offenbar unter dem durch *Culvenor* in die Literatur gekommenen Vorurteil und erklärten die von ihnen experi-



² C. C. I. *Culvenor*, *W. Davies* und *N. S. Heath*, J. Chem. Soc. London 1949, 278.

³ *Langlet*, Bihang till Svenska Vet. Akad. Handlingar 22, II, 8 (*Beilstein*, 4. Aufl., Bd. XXVII, S. 34).

⁴ *R. Fusco* und *G. Palazzo*, Gazz. chim. ital. 81, 735 (1951).

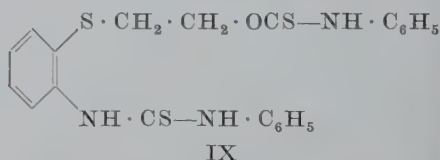
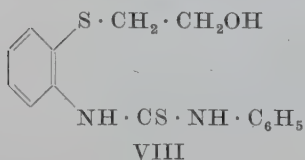
mentell richtig beschriebene Bildung der Dibenzoylverbindung IV mit einer Ringöffnung von I; sie stellten auch für die Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol, die zu einem analysierten Azofarbstoff führte, den folgenden, über eine Ringöffnung verlaufenden Reaktionsweg auf und nahmen an, daß bei der ebenfalls durchgeführten Reduktion von VII wieder unter Ringschluß Dihydro-1,4-benzthiazin I entstünde.

Beim Nacharbeiten dieser Literaturstellen konnten wir folgendes feststellen:

Aus Äthylenoxyd, KOH und o-Aminothiophenol nach *Culvenor* oder auch o,o'-Dianilin-disulfid entsteht eine ölige Base, die nach der Reinigung durch Vakuumdestillation zu Kristallen vom Schmp. 37° erstarrt. Die Analysenwerte dieser Base, besonders die Werte des direkt bestimmten Sauerstoffes, lassen sich nicht mit der Formel C_8H_9NS (I), sondern nur mit $C_8H_{11}ONS$ vereinbaren. Dies läßt auf das Vorliegen von Verbindung III schließen. Auch durch Reduktion von β -Hydroxy-äthyl-o-nitro-phenylsulfid mit Zinn und HCl wird die gleiche Base erhalten.

Die Basen $C_8H_{11}ONS$ gaben mit der äquivalenten Menge Phenylisothiocyanat Kristalle vom Schmp. 129° , deren Analyse aber die von *Langlet* angegebene Formel II ausschloß, dagegen gut auf Formel VIII stimmte.

Daß nur die leichter reagierende NH_2 -Gruppe zum Thioharnstoff umgesetzt, während die OH-Gruppe nicht substituiert wurde, ist durch

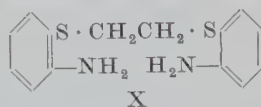


die Reaktionsbedingungen gegeben. Formel IX ist durch die Analysenwerte auszuschließen.

Die von uns vorgeschlagene Formel III für die Base vom Schmp. 37° wird durch die von *Fusco* und *Palazzo* ausgeführte Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol sowie durch die von diesen Autoren beobachtete Bildung einer Dibenzoylverbindung zwanglos bekräftigt.

Um den Einwand der leichten Aufspaltung des Dihydrobenzthiazinringes durch Einwirkung von Reagenzien auszuschließen, zogen wir die IR-Spektroskopie heran und konnten eindeutig die Gegenwart der primären NH_2 -Gruppe durch das Vorliegen von zwei ν -NH-Banden, die durch ihre Verbreiterung auf Assoziation schließen lassen, nachweisen und die Anwesenheit einer OH-Gruppe durch das Vorhandensein einer scharfen ν -OH-Bande bestätigen. Das Vorliegen einer Assoziation der OH-Gruppe wird durch eine Schulter bei $\sim 3550 \text{ cm}^{-1}$ wahrscheinlich gemacht. —

Die Base ist daher β -Hydroxyäthyl-o-aminophenylsulfid III. Wir mußten uns daher auch mit dem von *Langlet* beschriebenen Dihydro-1,4-benzthiazin beschäftigen. Arbeitet man nach den Angaben dieses Autors, so erhält man zunächst aus o-Aminothiophenol, Äthylenbromid und KOH Kristalle vom Schmp. 76 bis 77°. Nach den Mikroanalysen und dem Ergebnis der IR-Spektroskopie, bei der eindeutig zwei ν -NH-Banden nachgewiesen wurden, muß es sich um das Äthylen-bis-2-aminophenylsulfid X handeln, das bereits von *Fromm*, *Benzinger* und *Schäfer*⁵ aus der entsprechenden Dinitroverbindung erhalten worden war. Auch *Unger*⁶ führte bei der Umsetzung von o-Aminothiophenol mit 1,2-Dibromäthan dieselbe Verbindung — Schmp. 82° — erhalten haben. Neben dieser Verbindung entsteht ein Öl, das bei



0,02 Torr und einer Luftbadtemp. von 125 bis 170° destilliert wurde. Setzt man die ölige Base mit Phenylisothiocyanat um, so erhält man entsprechend den Angaben von *Langlet* Kristalle, deren Schmp. durch öfteres Umkristallisieren aus Äthanol endlich auf 129° gebracht werden kann. Diese Verbindung gibt aber mit der nach *Culvenor* erhaltenen Verbindung vom gleichen Schmp. eine starke Depression des Schmp. Die Analyse stimmt für die Bruttoformel $C_{15}H_{11}N_2S_2$. Die von *Langlet* als Dihydrobenzthiazin bezeichnete ölige Base war aber nicht rein. Dies geht bereits aus den Angaben von *Langlet* selbst hervor. Das von uns beim Nacharbeiten der Literaturangaben erhaltene Öl wurde im IR untersucht und zeigte zwei starke ν -NH-Banden als Beweis für NH_2 -Gruppe. Allerdings besitzt eine dieser Banden an der Stelle, an der reines Dihydro-1,4-benzthiazin (siehe unten) die einzige ν -NH-Bande besitzt, eine Asymmetrie. Zur weiteren Sicherstellung der Ergebnisse stellten wir Dihydro-1,4-benzthiazin I auf einem Wege her, der als Konstitutionsbeweis dienen kann, nämlich durch Reduktion des öfters in der Literatur erwähnten 3-Oxodihydro-1,4-benzthiazins XI mit $LiAlH_4$ ⁷. Das Reaktionsprodukt wurde so rein in Kristallen vom Schmp. 34 bis 35° erhalten, die sich beim Mischen mit β -Hydroxyäthyl-o-aminophenylsulfid vom Schmp. 37° bereits bei Raumtemp. verflüssigten. Im IR zeigte diese Verbindung eindeutig nur mehr eine ν -NH-Bande. Mit Phenylisothiocyanat entsteht Verbindung II vom Schmp. 129°. Die Identität mit dem von *Langlet* erhaltenen Thioharnstoffderivat wurde durch Mischschmp. und den Vergleich der beiden IR-Spektren bewiesen.

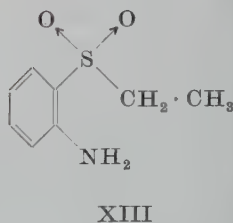
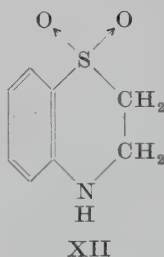
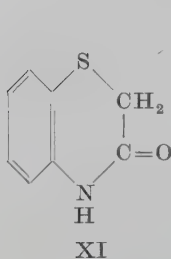
Ohne Schwierigkeit konnten wir die Angaben von *Fusco* und *Palazzo* über die Herstellung von Dihydro-1,4-benzthiazin-1-dioxyd XII aus

⁵ *E. Fromm*, *H. Benzinger* und *F. Schäfer*, *Ann. Chem.* **394**, 332 (1912).

⁶ *O. Unger*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **30**, 609 (1897).

⁷ *J. Cymerman Craig*, *W. P. Roger* und *G. P. Warwick*, *Austral. J. Chem.*

β -Chloräthyl-o-nitrophenyl-sulfon mit SnCl_2 und HCl reproduzieren.
Das IR-Spektrum von XII gab eindeutig eine einzige $\nu\text{-NH}$ -Bande.



die in der Feststoffaufnahme eine Assoziationsschulter zeigt. Das IR-Spektrum ist insofern äußerst interessant, als hier wie auch bei den Aufnahmen weiterer Sulfone dieser Reihe eine starke Intensitätsverminderung der $\nu\text{-CH}$ -Banden zu beobachten ist⁸.

Zur Sicherheit synthetisierten wir das um zwei H-Atome reichere Äthyl-o-aminophenylsulfon XIII, dessen Bildung statt XII bei der Reduktion von *Fusco* und *Palazzo* möglich gewesen wäre. Die Verbindung war auf anderem Wege⁹ bereits erhalten worden. Auch diese Verbindung zeigt im IR zwei $\nu\text{-NH}$ -Banden und damit die Gegenwart einer NH_2 -Gruppe. Auch die p-Nitrobenzoylverbindung von XIII zeigt erwartungsgemäß eine $\nu\text{-NH}$ -Bande, die durch die Substitution des N mit einem schweren Rest in niedrigere Frequenzen verschoben ist.

Experimenteller Teil

2-Hydroxyäthyl-o-aminophenyl-sulfid (III)

a) Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 5,0 g o-Aminothiophenol und 2,2 g KOH in 40 ml Äthanol wurden langsam 4,0 g Äthylenoxyd getropft, anschließend wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, wobei sich gelbe Öltropfen abschieden, die ausgeäthert wurden. Der mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherauszug wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 0,02 Torr destilliert. Das von 110 bis 130° Luftbadtemp. destillierte hellgelbe Öl kristallisierte nach längerem Stehen. Schmp. 37°. Ausbeute 4,5 g. Unter Luftzutritt langsame Zersetzung.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ONS}$.

Ber. C 56,77, H 6,55, O 9,45, N 8,28, S 18,95.

Gef. C 57,10, 57,19, H 6,65, 6,60, O 9,41, 9,54, N 8,28, 8,17, S 18,90, 18,92

⁸ Die nähere Untersuchung dieser Frage wird in der Dissertationsarbeit des einen von uns (K. W.) fortgesetzt werden. In dieser Dissertation werden auch sämtliche hier diskutierten IR-Spektren veröffentlicht werden.

⁹ K. Schimmelschmidt und H. Thomä (A. P. 1939416 vom 23. I. 1933) übertragen an General Aniline Works, Inc.

IR-Spektrum¹⁰ in CCl₄-Lösung, 0,1 M/L:

3625 cm⁻¹ (ν -OH-frei; 3550 cm⁻¹ (ν -OH assoziiert);
3470 cm⁻¹ und 3336 cm⁻¹ ($\nu_{\text{asymm.}}$ und $\nu_{\text{symm.}}$ NH₂).

b) Eine unter Eiskühlung hergestellte Mischung von 1,25 g o,o'-Dianilinsulfid, 0,6 g KOH, 10 ml Äthanol und 1,0 g Äthylenoxyd wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei langsam Braunfärbung auftrat. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Xylol extrahiert, die Xylollösung im Vak. eingedampft und der braune Ölrückstand im Kugelrohr im Hochvak. destilliert. Ausbeute 0,48 g (40% d. Th.).

C₈H₁₁ONS. Ber. C 56,77, H 6,55, O 9,45.
Gef. C 56,34, 56,25, H 6,52, 6,69, O 9,60, 9,65.

c) 9,0 g β -Hydroxyäthyl-o-nitrophenyl-sulfid wurden in 10 ml Wasser, 10 ml Eisessig, 25 ml konz. HCl mit 18 g Sn gering erwärmt, wobei dann die Reaktion unter genügender Wärmeentwicklung zu Ende lief. Es wurde mit Wasser verdünnt, mit NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand bei 0,2 Torr im Kugelrohr destilliert. Die bei einer Luftbadtemp. von 120 bis 140° destillierende Hauptfraktion betrug 5,5 g. Sie erstarrte zu Kristallen vom Schmp. 37°.

Umsetzung von Verbindung III mit Phenylisothiocyanat zu VIII

2,62 g β -Hydroxyäthyl-o-aminophenyl-sulfid wurden in 12 ml Äthanol gelöst und mit 2,10 g Phenyl-isothiocyanat versetzt. Langsame Abscheidung farbloser Kristalle in fast quantitativer Ausbeute. Dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 129°. Proben des nach den Methoden a, b und c bereiteten β -Hydroxy-äthyl-o-aminophenyl-sulfids gaben untereinander identische Derivate mit Phenylisothiocyanat.

C₁₅H₁₆ON₂S₂. Ber. C 59,18, H 5,30, S 21,07.
Gef. C 59,17, 59,13, H 5,25, 5,25, S 21,18, 21,19.

Dihydro-1,4-benzthiazin (I)

a) Zu 6,3 g o-Aminothiophenol in 50 ml Äthanol wurden 2,8 g KOH und 28,2 g Äthylenbromid gegeben und 2 Stdn. unter Rückflußkühlung und Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit H₂O verdünnt und mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen der mit K₂CO₃ getrockneten Ätherlösung schieden sich zunächst Kristalle vom Schmp. 76 bis 77° aus, die abgesaugt wurden (siehe Verbindung X). Das durch Eindampfen der Mutterlaugen gewonnene Öl wurde bei 0,02 Torr und 125 bis 170° Luftbadtemp. aus einem Kugelrohr destilliert. Ausbeute 4,0 g.

IR-Spektrum in CCl₄-Lösung, 0,1 M/L: keine ν -OH-Bande; 3478 cm⁻¹ und 3374 cm⁻¹ ($\nu_{\text{asymm.}}$ und $\nu_{\text{symm.}}$ NH₂).

b) In einem 500-ml-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehen war und sich auf einem heizbaren magnetischen Rührwerk befand, wurde unter Durchleiten von sauerstoff-freiem, trockenem N₂ eine Lösung von 1,5 g LiAlH₄ in 100 ml Tetrahydro-

¹⁰ Alle Messungen wurden mit dem Perkin-Elmer-IR-Spektrographen, Modell 12 C/112, und einem CaF₂-Prisma durchgeführt. Die Zuordnung der Spektren erfolgte nach L. I. Bellamy, UR-Spektren und chemische Konstitution. Steinkopff. 1955. Siehe auch Anm. 1.

furan hergestellt und auf 0° gekühlt. Dann wurden 7,0 g 3-Oxo-dihydro-1,4-benzthiazin in 170 ml Tetrahydrofuran langsam zugesetzt. Anschließend wurde $\frac{1}{2}$ Std. unter weiterem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde durch Zugabe von 1,5 ml H_2O , 3 ml 2 n NaOH und 4 ml H_2O zersetzt, wodurch sich ein gut filtrierbarer Niederschlag ausschied. Die Lösung in Tetrahydrofuran wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und hinterließ beim Eindampfen 6,3 g Öl. Durch Behandeln mit verd. HCl und Schütteln mit $CHCl_3$ wurden nichtbasische Stoffe entfernt. Die alkalisch gemachte salzsaurer Lösung wurde ausgeäthert. Die getrockneten Ätherauszüge hinterließen beim Eindampfen ein zu Kristallen vom Schmp. $34 - 35^\circ$ erstarrendes Öl. Ausb.: 3,0 g.

C_8H_9NS . Ber. C 63,45, H 6,00. Gef. C 64,12, H 5,98.

IR-Spektrum in CCl_4 -Lösung, 0,1 M/L: keine ν -OH-Bande; eine starke ν -NH-Bande bei 3438 cm^{-1} .

Umsetzung von Verbindung I mit Phenylisothiocyanat zu II

Sowohl das nach Langlet — Methode a — gewonnene rohe Öl, als auch die nach Methode b gewonnenen Kristalle wurden z. B. wie folgt umgesetzt:

1,13 g Verbindung I, 3 ml Äthanol und 1,01 g Phenylisothiocyanat wurden gelöst und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Ausgeschiedene farblose Kristalle, Ausbeute 1,0 g. Dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 129° . Mischung der nach a oder b hergestellten Präparate gibt keine Depression des Schmp. Dagegen tritt mit Verbindung VIII starke Schmp.-Depression auf.

$C_{15}H_{14}N_2S_2$.

Ber. C 62,90, H 4,93, N 9,78, S 22,39.

Gef. C 62,72, 62,77, H 4,84, 4,95, N 9,96, 9,91, S 22,65, 22,52.

IR-Spektrum: Die Reaktionsprodukte der nach a oder b hergestellten Verbindungen mit Phenylisothiocyanat wurden in KBr gepreßt und aufgenommen. Sie ergeben beide das gleiche Spektrum, womit ihre Identität bewiesen ist.

Äthylen-bis-[2-aminophenylsulfid] (X)

Die bei der Reaktion nach Langlet gewonnenen Kristalle wurden aus Äther umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 76 bis 77° .

$C_{14}H_{16}N_2S_2$. Ber. C 60,90, H 5,83. Gef. C 61,30, 61,23, H 5,97, 5,96.

IR-Spektrum in CCl_4 -Lösung, 0,05 M/L: keine ν -OH-Bande; 3478 cm^{-1} und 3366 cm^{-1} ($\nu_{\text{asymm.}}$ und $\nu_{\text{symm.}}$ NH_2).

Dihydro-1,4-benzthiazin-1-dioxyd (XII)

3,5 g β -Chloräthyl-o-nitrophenyl-sulfon wurden in 15 ml konz. HCl und 30 ml Eisessig gelöst und mit 12,0 g $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und die saure Lösung mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über K_2CO_3 wurde die Ätherlösung eingedampft und der Rückstand bei 0,003 Torr destilliert. Die bei der Luftbadtemp. von 140 bis 160° siedende Hauptfraktion kristallisierte zwar, war jedoch noch mit Ausgangssubstanz verunreinigt, deren Entfernung durch Umkristallisieren aus Äthanol nicht gelang. Die Reinigung gelang durch Lösen in 15%iger heißer HCl, Filtration von den Verunreinigungen

alkalischmachen des Filtrates und Ausäthern. Der Ätherrückstand kristallisiert. Schmp. 143 bis 144° entsprechend den Angaben von *Fusco* und *Palazzo*.

$C_8H_9O_2NS$. Ber. C 52,44, H 4,95, N 7,67, S 17,50.

Gef. C 52,69, H 4,89, N 7,64, S 17,33.

IR-Spektrum der Substanz, eingepreßt in KBr: keine ν -OH-Bande; 3382 cm^{-1} (scharfe ν -NH-Bande mit Schulter bei $\sim 3325\ cm^{-1}$, hervorgerufen durch Assoziation); ν -CH-Banden sehr weich.

Wenn man das Reaktionsprodukt, statt es sauer mit Äther zu extrahieren, alkalisch macht, erhält man ein öliges Substanzgemisch, das im IR die für die NH_2 -Gruppe charakteristischen Banden aufweist. Vermutlich entstanden durch Reduktionsprodukte ohne Ringschluß, die stärkere Basen sind und bei der oben angegebenen Isolierung ganz schwacher Basen nicht erfaßt wurden.

Äthyl-o-aminophenyl-sulfon (XIII)

In eine Lösung von 13,5 g KOH in 40 ml Äthanol wurden 15,0 g Äthylmercaptan eingetragen, langsam eine Lösung von 35,0 g o-Chlornitrobenzol in 20 ml Äthanol zugesetzt und 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verlösen mit H_2O wurde ausgeäthert, die Ätherlösung über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das rohe Äthyl-o-nitrophenyl-sulfon, das in Form eines rotbraunen Öles in einer Ausbeute von 37,0 g vorlag, wurde ohne Reinigung in 100 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 60 ml 30%igem H_2O_2 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das beim Verdünnen mit H_2O ausgefällte ölige Äthyl-o-nitrophenyl-sulfon wurde ausgeäthert. Der rohe Ätherrückstand wurde in 140 ml konz. HCl und 50 ml Eisessig mit 117 g $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand mit H_2O erhitzt, mit NaOH stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand — 25,0 g Öl — wurde mit wenig Äther umkristallisiert. Schmp. 72 bis 75°.

IR-Spektrum der Substanz, eingepreßt in KBr: keine ν -OH-Bande; 3438 cm^{-1} und 3359 cm^{-1} ($\nu_{asym.}$ und $\nu_{sym.}$ NH_2); ν -CH-Banden sehr weich.

p-Nitrobenzoylverbindung: 2,0 g XIII in 20 g Pyridin mit 3,0 g *p*-Nitrobenzoylchlorid 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Schmp. 131 bis 132° aus Äthanol.

$C_{15}H_{14}O_5N_2S$. Ber. C 53,85, H 4,22, S 9,58.

Gef. C 53,61, H 4,13, S 9,49.

IR-Spektrum (aufgenommen als Feststoff) der Substanz eingepreßt in KBr: keine ν -OH-Banden; 3321 cm^{-1} (ν -NH-Amidbande mit einer durch Assoziation hervorgerufenen Schulter bei $\sim 3275\ cm^{-1}$); ν -CH-Banden sehr weich.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *I. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für Förderung dieser Arbeit.

Synthese des Rubremetiniumbromides*

(Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin. VII. Mitteilung¹)

Von

M. Pailer und G. Beier

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 11. Juli 1957)

Es wird die Synthese des d,l-Rubremetiniumbromides beschrieben und die UV-Absorption mit dem aus natürlichem Emetin durch Dehydrierung hergestellten d-Rubremetiniumbromid identisch gefunden. Damit wurde ein weiterer Beweis für die von uns seinerzeit auf dem Abbauweg ermittelte Konstitutionsformel des Emetins erbracht und ein gangbarer Weg für die präparative Herstellung des Naturstoffes gewiesen.

Im Zuge einer Reihe von synthetischen Untersuchungen, die wir in mehreren Arbeiten unter dem Titel „Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin“¹ veröffentlicht haben, beschäftigten wir uns seit einiger Zeit auch damit, eine einfache, konstitutionsbeweisende Synthese des Emetins auszuarbeiten. Seit der vor uns² sowie darauffolgend von *Battersby* und *Openshaw*³ publizierten Konstitutionsermittlung des Emetins wurde die Synthese dieses Naturstoffes bereits mehrmals in Angriff genommen. *Battersby* und *Openshaw* beschrieben eine für das Emetingerüst konstitutionsbeweisende Synthese. Sie erhielten schließlich ein Stereoisomerengemisch, das sie zum

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ VI. Mitt.: M. Pailer und W. Binder, Mh. Chem. **84**, 592 (1953).

² E. Späth und M. Pailer, Mh. Chem. **78**, 348 (1948). — M. Pailer, ibid. **79**, 128, 331 (1948). — M. Pailer und L. Bilek, ibid. **79**, 135 (1948). — M. Pailer und K. Porschinski, ibid. **80**, 94, 101 (1949).

³ A. R. Battersby und H. T. Openshaw, Exper. **5**, 398 (1949); J. Chem. Soc. London **1949**, 3207.

⁴ Exper. **6**, 387 (1950); J. Chem. Soc. London **1953**, 2463.

d,l-Rubremetiniumbromid dehydrierten. Die UV-Absorption dieser Verbindung und der des aus natürlichem Emetin hergestellten d,l-Rubremetiniumbromides war identisch.

Es würde zu weit führen, den Syntheseweg der englischen Autoren hier näher zu beschreiben, und wir verweisen deshalb, sowie im Falle der zwei weiteren, nachfolgend erwähnten Synthesen, auf die Originalliteratur bzw. auf die Referate in den Chem. Abstr. So veröffentlichte 1952 ein russischer Arbeitskreis⁵ eine Synthese des natürlichen Emetins und 1955 beschrieb *Yoshio Ban*⁶ neuerlich eine der Synthese von *Battersby* und *Openshaw* sehr ähnliche Darstellung des d,l-Rubremetiniumsalzes.

Wir synthetisierten nun ebenfalls vorerst das d,l-Rubremetin, wobei wir uns die Erfahrungen, die wir bei der seinerzeitigen Darstellung des Noremets⁷ gewonnen hatten, zunutze machten. So stellten wir wie dort zuerst das entsprechende Mittelstück, im vorliegenden Fall eine β -[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa) her, die wir mit Homoveratrylamin zum weiteren Aufbau verwendeten.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der Darstellung einer solchen, mit einer verzweigten Kette β -substituierten Glutarsäure ergaben, konnten wir dadurch umgehen, daß wir von einem entsprechend aufgebauten, auf einfachem Wege herstellbaren Pyridinderivat ausgingen und dieses über die Dihydroverbindung unter Eliminierung des Stickstoffs aufspalteten.

Das für unsere Synthese benötigte Ausgangsmaterial, das 2-(γ -Pyridyl)-butanol (VII), wurde auf folgende Weise in sehr guter Ausbeute erhalten. γ -Propylpyridin, nach einer von *J. P. Wibaut* und *J. F. Arens*⁸ entwickelten und von uns etwas modifizierten Methode aus Pyridin und Propionsäureanhydrid synthetisiert, wurde im Autoklaven mit Formaldehyd umgesetzt. Analoge Reaktionen wurden bereits von *J. Meisenheimer*⁹ mit Picolin untersucht, wobei jedoch trotz Variationen der Versuchsbedingungen hauptsächlich die Di- und Trihydroxymethylverbindungen und nur in geringer Menge das gewünschte 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin erhalten wurde. Wir waren auf Grund theoretischer Überlegungen zu der Überzeugung gekommen, daß beim γ -Propylpyridin die Hauptreaktion zum Monomethylol führen würde und sich das ebenfalls mögliche Dimethylol nur in geringerer Menge bilden dürfte. Tatsächlich konnten wir das 2-(γ -Pyridyl)-butanol auf diesem Wege in 80%iger Ausbeute gewinnen.

⁵ *N. A. Preobrashenski* und Mitarbeiter, Chem. Abstr. **45**, 7577 (1951); **46**, 8117, 8130 (1952); **47**, 3949 (1953).

⁶ Pharm. Bull. Japan **3**, 53 (1955); Chem. Abstr. **50**, 1854 (1956).

⁷ *M. Pailer* und *H. Strohmayer*, Mh. Chem. **82**, 1125 (1951); **83**, 1198 (1952).

⁸ Rec. trav. chim. Pays-Bas **61**, 59 (1942).

⁹ Ann. Chem. **420**, 199 (1918).

Wir haben diese Verbindung auch auf einem zweiten Weg dargestellt, der sich wegen der schlechten Ausbeute weniger gut für die präparative Herstellung eignet, der uns aber als Konstitutionsbeweis sehr erwünscht war. 2-(γ -Pyridyl)-buttersäure¹⁰ wurde verestert und mit Lithiumaluminiumhydrid zum gewünschten 2-(γ -Pyridyl)-butanol reduziert. Die Base gab ein bei 117,5 bis 118,5° schmelzendes Pikrat, das mit dem Pikrat, der nach der ersten Darstellung gewonnenen Verbindung im Gemisch keine Schmp.-Depression gab.

Das Methyrol (VII) wurde nun durch Reduktion mit Natrium und Alkohol und anschließende Hydrolyse mit wäßrig-alkoholischer Hydroxylaminhydrochloridlösung zu dem 3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutaraldehyddioxim (VIII) gespalten. Die dabei erzielte Ausbeute ist mäßig, läßt sich aber dadurch wesentlich verbessern, daß die Hauptmenge an nicht-umgesetztem Ausgangsmaterial wieder zurückgewonnen und neuerdings eingesetzt werden kann.

Solche Ringspaltungen von Pyridin und einigen Derivaten des Pyridins wurden von *B. D. Shaw*¹¹ und später von *A. C. Cope* und Mitarbeitern¹² studiert. Die bei den anfänglichen Reduktionen verwendeten Natriummengen waren dabei stark im Unterschuß, um eine Weiterreduktion der als Zwischenstufe notwendigen Dihydropyridinverbindungen auszuschließen. Dementsprechend lag auch beim Pyridin die Ausbeute an Glutardialdoxim nur um 20 bis 25% und bei Pyridinderivaten etwa um 10 bis 20% an substituierten Glutardialdoximen.

Wir haben diese Ringspaltung und die weitere Synthese vorerst an einer einfachen Substanz, nämlich dem 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin, studiert und so schließlich die 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure (V) erhalten, die seinerzeit bereits von *M. Pailer* und *H. Strohmayr*⁷ auf zwei verschiedenen Wegen für die Synthese des Noremetins dargestellt wurde. Aus Homoisonicotinsäureäthylester wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin erhalten. Dieses wurde nach der oben bereits skizzierten Methode mit Natrium und Methanol in das Dihydroderivat übergeführt und daraus mit einer wäßrigen Hydroxylaminhydrochloridlösung das entsprechende Dioxim (II) hergestellt. Daraus ließ sich durch Umsetzung mit NaNO_2 der 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutaraldehyd (III) in Freiheit setzen und ohne Isolierung, direkt durch Behandeln mit Ag_2O , zur 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutarsäure (IV) oxydieren, die schließlich als Lacton isoliert wurde. Aus diesem wurde durch Erhitzen mit Bromwasserstoff im Einschlußrohr und nachfolgender

¹⁰ D. R. P. 638821 (Chem. Zbl. 1937 I, 2262).

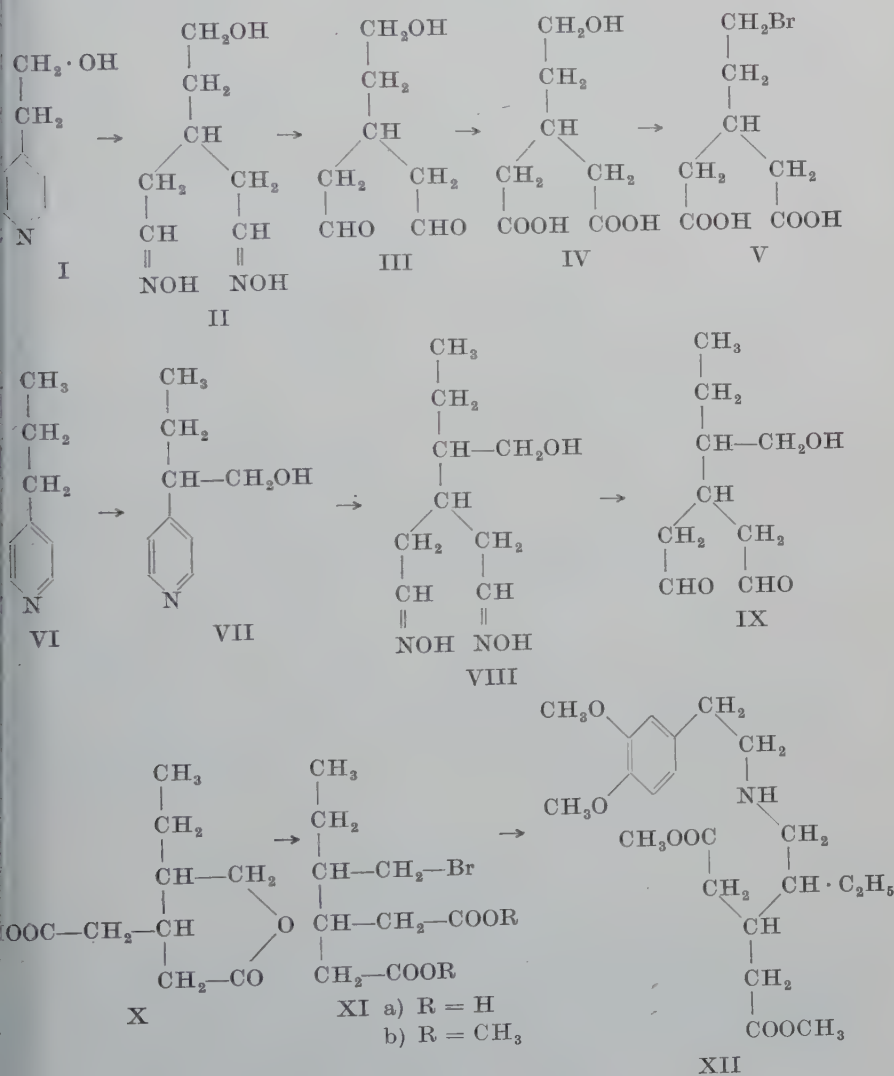
¹¹ J. Chem. Soc. London 125, 1930 (1924); 127, 215 (1925); 1937, 300.

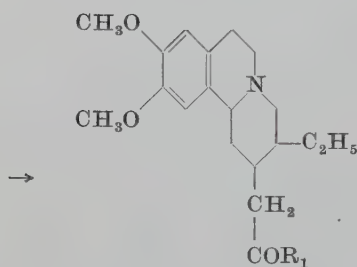
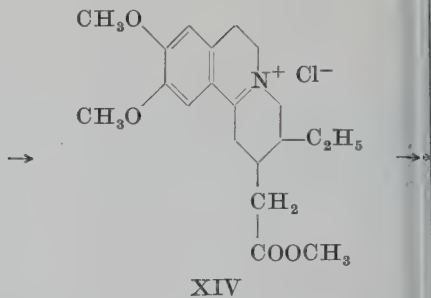
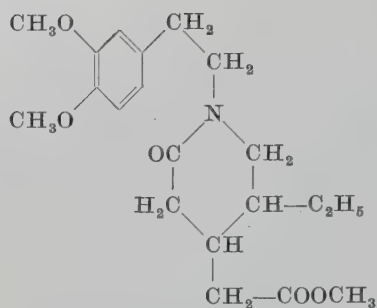
¹² *A. C. Cope, H. L. Dryden, E. O. Overberger und A. D. Adiego*, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3416 (1951).

Behandlung mit Acetanhydrid das 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid gewonnen.

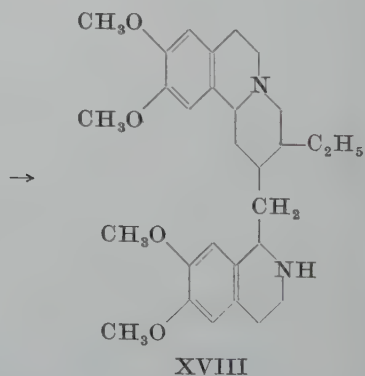
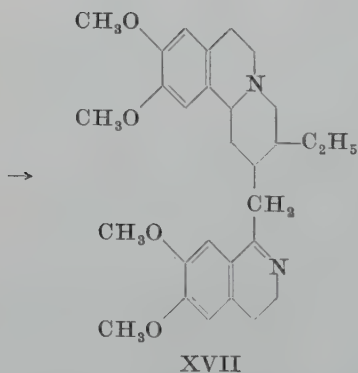
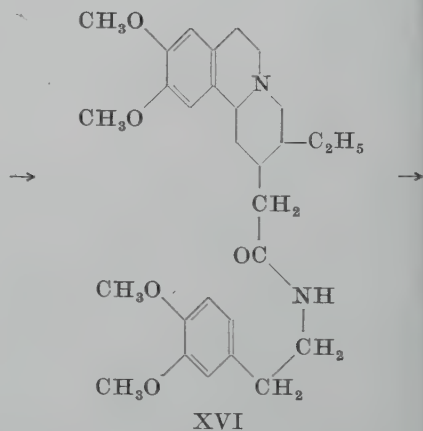
Die weitere Synthese der 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa) erfolgte in ähnlicher Weise wie die gerade beschriebene Darstellung der 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure. Das nicht weiter gereinigte 3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutardialdehyddioxim (VIII) wurde mit salpetriger Säure

Formelübersicht





- a) $R_1 = \text{OCH}_3$
 b) $R_1 = \text{OH}$
 c) $R_1 = \text{Cl}$



zum 3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutardialdehyd (IX) gespalten und dieser direkt ohne Isolierung mit Brom zur entsprechenden Glutarsäure oxydiert. Die anfänglich wechselnden Ausbeuten ließen sich befriedigender gestalten, als das Zutropfen der NaNO_2 -Lösung zu der Lösung des Dioxims in 10%iger HCl unter -10° und sehr langsam erfolgte. Das isolierte Säure-

Produkt wurde durch Destillation im Vakuum gereinigt, wobei sich zugleich die entsprechende Lactonsäure (X) bildete. Diese läßt sich durch Erhitzen mit HBr im Einschlußrohr in die 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa) überführen. Der Dimethylester der Bromsäure (XIb) ließ beim Kochen mit Homoveratrylamin in absolutem Isopropyläther die Verbindung (XII). Durch Erhitzen dieses Produktes auf 190 bis 200° bei 10 Torr wurde Methanol abgespalten und der Lactamester (XIII) gebildet, welcher unter Ringschluß mit POCl_3 in Toluol mit beinahe quantitativer Ausbeute das quartäre Chlorid (XIV) lieferte. Toluol und POCl_3 wurden im Vakuum vertrieben, die zurückbleibende Substanz in Wasser aufgenommen und direkt mit Platin als Katalysator zum Hydrochlorid der entsprechenden Benzpyridocolinessigsäure (XVb) hydriert, die mit Diazomethan zum Benzpyridocolinessigester (XVa) methyliert wurde. Die Reinigung dieses Esters ließ sich durch Destillation bei 0,02 Torr und 170 bis 190° leicht durchführen, da das Trimethylphosphat, welches sich als Nebenprodukt ebenfalls gebildet hatte, bei diesem Druck bereits als Vorlauf abdestillierte.

Der so gereinigte Benzpyridocolinester (XVa) wurde verseift und aus der Säure mit Thionylchlorid das Säurechlorid (XVc) hergestellt, welches mit Homoveratrylamin das Kondensationsprodukt (XVI) lieferte.

Dasselbe Amid wurde, allerdings in wesentlich schlechterer Ausbeute, auch durch direktes Erhitzen des Benzpyridocolinesters (XVa) mit Homoveratrylamin auf 200° erhalten.

Nach einem neuerlichen Ringschluß mit POCl_3 wurde aus dem Amid (XVI) das Produkt (XVII) erhalten, welches durch katalytische Hydrierung schließlich ein Stereoisomerengemisch lieferte, aus welchem wir durch Trennung die dem natürlichen Emetin entsprechende Verbindung abzutrennen hoffen.

Zur näheren Charakterisierung haben wir aus unserem synthetischen Produkt das d,l-Rubremetiniumbromid hergestellt und die UV-Absorption mit dem aus natürlichem Emetin gewonnenen d-Rubremetiniumbromid verglichen. Die Kurven zeigten einen praktisch vollkommen übereinstimmenden Verlauf.

Experimenteller Teil

Synthese der 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure (V)

4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin (I)

Zu einer Lösung von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Äther absol. wurde bei 20° unter Rühren eine Lösung von 18 g Homoisonicotinsäureäthylester in 100 ml Äther zugetropft. Die Lösung wurde noch 1 Std. unter Rückfluß erwärmt und hierauf mit H_2O hydrolysiert. Das gallertartig ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd wurde durch Zusatz starker NaOH

und etwas Weinsäure gelöst und diese Lösung 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Na_2SO_4 wurde der Äther verdampft und das zurückgebliebene, viskose Öl aus einem kleinen *Claisen*-Kölbchen destilliert. Sdp.₁₀ 146°. Ausbeute 10,6 g (79% d. Th.).

3-(β -Hydroxyäthyl)-glutardialdoxim (II)

Apparatur: Dreihalskolben, KPG-Rührer, Rückflußkühler mit Chloralkaliumrohr, Glasschliffstopfen.

Es wurden 10 g 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin in 50 ml CH_3OH absolut gelöst, zum Sieden erhitzt und innerhalb 1 Std. 1,9 g in kleine Stücke geschnittenes Natrium unter Rühren eingetragen. Die orangegelbe Lösung wurde nun rasch abgekühlt, mit einer Lösung von 2,9 g Hydroxylaminhydrochlorid in 6 ml 50%igem CH_3OH und gleich darauf mit 4 ml HCl konz. versetzt. Das Gemisch wurde nun 1 Std., bis zum Aufhören der NH_3 -Entwicklung, unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene NaCl abgesaugt und die Lösung bei 10 Torr eingedampft. Das zurückgebliebene, orangegelbe Öl wurde in 50 ml 20%iger NaOH aufgenommen und die erhaltene Lösung 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen des Extraktes hinterblieben 8 g nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Die alkalische Lösung wurde nun mit H_2SO_4 eben angesäuert und 36 Stdn. mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung, aus der sich das mäßig lösliche Dioxim zum Teil als gelbes Öl abgeschieden hatte, wurde abgedampft und das zurückgebliebene Öl 1 Std. bei 100° und 0,05 Torr getrocknet. Es wurde ein gelbes, hochviskoses, beim Abkühlen glasartig erstarrendes Öl erhalten. Ausbeute 2,2 g.

3-(β -Hydroxyäthyl)-glutardialdehyd (III) bzw. Lacton der 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutarsäure (IV)

1 g des nicht weiter gereinigten 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutardialdoxims wurde in 4,3 ml 10%iger HCl gelöst, auf — 15° gekühlt und unter Rühren eine Lösung von 0,8 g NaNO_2 in 5 ml H_2O zugetropft. Dann wurde noch 30 Min. bei Zimmertemp. stengelassen und die so erhaltene klare Lösung mit frisch gefälltem CaCO_3 neutralisiert und filtriert.

Diese Lösung wurde nun bei 20° unter Rühren zu einer Suspension vom frisch hergestelltem Silberoxyd (aus 3,5 g AgNO_3) in 50 ml 10%iger NaOH eingetropft. Während des Eintropfens der wäßr. Aldehydlösung war Reduktion des Ag_2O zu metallischem Ag zu beobachten. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 Std. bei 20° gerührt und anschließend durch ein Faltenfilter filtriert. Die noch kolloidales Silber enthaltende Lösung wurde mit etwas Aktivkohle versetzt, mehrere Stdn. stengelassen, filtriert und bei 10 Torr auf dem Wasserbad eingengt. Dann wurde mit H_2SO_4 angesäuert und im *Schacherl*-Apparat 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand (0,9 g rötlichgelbes, dickes Öl) im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 120 bis 140° Luftbadtemp. Ausbeute 0,5 g (IV) eines dicken, gelben Öles (55% d. Th.).

3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure (V) (Anhydrid)

0,5 g des obigen Lactons wurden mit 5 ml bei 0° gesättigter HBr 3 Stdn. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Dann wurde die überschüssige HBr bei 10 Torr am Wasserbad verdampft und das zurückgebliebene ölige, zum Teil kristallisierte Produkt mit 3 ml Acetanhydrid 1 Std. gekocht. Das Acetanhydrid wurde im Vak. vertrieben und das zurückbleibende Öl im

gelrohr destilliert. Sdp._{0.002} 150 bis 160° Luftbadtemp.; Ausbeute 0,4 g (54% d. Th.).

Das ölige Destillat kristallisierte beim Abkühlen von selbst aus und ergab, aus absol. Äther umgelöst, weiße Kristalle des Anhydrides von (V), Schmp. 64,5 bis 65,5°.

Mischprobe mit einem von M. Pailer und H. Strohmayer⁷ auf einem anderen Weg hergestellten 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid zeigte keine Schmp.-Depression.

Synthese des 2-(γ -Pyridyl)-butanols (VII)

γ -Propylpyridin (VI)

Zu einem Gemisch von 1000 ml Propionsäureanhydrid und 500 g absol. Pyridin wurden innerhalb von 6 Stdn. bei 40 bis 45° 500 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugefügt. Dann wurde noch 1 Std. bei 40° gerührt und darauf das Gemisch nach Versetzen mit 700 ml Propionsäure und 200 g Zinkstaub rasch zum Sieden erhitzt. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen war, wurde noch 1 Std. unter Rückfluß gekocht, wobei noch 120 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugegeben wurden. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch mit H₂O versetzt, mit NaOH alkalisch gemacht und hierauf einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Wasserdampfdestillat (zirka 9 l) wurde mit konz. HCl angesäuert, und, um alle nicht basischen Verunreinigungen zu entfernen, erneut mit Wasserdampf destilliert. Die saure Lösung wurde alkalisch gemacht und die Basen neuerdings mit Wasserdampf übergetrieben. Das Wasserdampfdestillat wurde mit K₂CO₃ gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wurde eingedampft und die Basen durch Fraktionieren über eine Kolonne getrennt. Nach einem Vorlauf von 225 g Pyridin wurde die zwischen 170 bis 190° übergegangene Fraktion nochmals destilliert. Zwischen 186 und 189° gingen 230 g des nunmehr reinen γ -Propylpyridins über.

Das Pikrat schmolz übereinstimmend mit der Angabe von Wibaut und Arens bei 130°.

2-(γ -Pyridyl)-butanol (VII)

120 g γ -Propylpyridin wurden mit 100 ml 40%iger Formalinlösung 120 Stdn. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Das nicht umgesetzte Propylpyridin wurde mit Wasserdampf übergetrieben, die das Methylol enthaltende, zurückbleibende wäßr. Lösung bei 10 Torr eingedampft und das so erhaltene Öl bei 0,1 Torr aus einem Claisen-Kolben destilliert. Bei der Destillation war es wesentlich, die Temperatur tief zu halten, um Zersetzung zu vermeiden. Zwischen 115 bis 120° destillierte das 2-(γ -Pyridyl)-butanol als farbloses, dickes Öl. Ausbeute 90 g (60% d. Th. ohne Berücksichtigung des zurückgewonnenen Propylpyridins).

C₉H₁₃ON. Ber. N 9,27. Gef. N 9,21.

Aus dem wasserdampfflüchtigen Anteil wurden durch Extraktion mit Äther 30 g γ -Propylpyridin zurückgewonnen. Unter Berücksichtigung dieses zurückgewonnenen Ausgangsmaterials erhöht sich die Ausbeute an 2-(γ -Pyridyl)-butanol auf 80% d. Th.

Pikrat: Schmp. 117,5 bis 118,5°.

2. Darstellung des 2-(γ -Pyridyl)-butanols

Zu einer Lösung von 0,5 g LiAlH₄ in 10 ml Äther absol. wurde bei Zimmertemp. unter Rühren eine Lösung von 1 g 2-(γ -Pyridyl)-buttersäure

in 10 ml Äther absol. zugetropft. Das Gemisch wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt und hierauf mit H_2O hydrolysiert. Durch Zusatz von NaOH konz. und etwas Weinsäure wurde das abgeschiedene Aluminiumhydroxyd gelöst und die klare Lösung mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Na_2SO_4 wurde eingedampft und das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 100 bis 120° (Luftbadtemp.); Ausbeute 0,6 g (77% d. Th.).

Pikrat: Schmp. 117 bis 118,5°, Mischprobe mit dem Pikrat der nach der 1. Vorschrift hergestellten Verbindung (VII) gab keine Schmp.-Depression.

3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutardialdoxim (VIII)

Eine Lösung von 40 g 2-(γ -Pyridyl)-butanol (VII) in 220 ml Äthanolabsol. wurde in einem Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler und KPG-Rührer versehen war, zum Sieden erhitzt und innerhalb 1 Std. unter Rühren mit 12,2 g in kleine Stücke geschnittenem Natrium versetzt. Hierauf wurde das orangegelb gefärbte Gemisch sehr rasch in einem Eisbad abgekühlt, mit einer Lösung von 9,3 g Hydroxylaminhydrochlorid in 70 ml 90%igem Äthanol und gleich darauf mit 23 ml HCl konz. versetzt. Das Gemisch wurde nun zirka $1\frac{1}{2}$ Stdn., bis zum Aufhören der NH_3 -Entwicklung, gekocht. Nachdem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert und die Lösung im Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene, orangegelb gefärbte Öl wurde in 100 ml 25%igem NaOH aufgenommen, worauf sich das in starker Lauge schwer lösliche Ausgangsmaterial als oben schwimmende Schicht abschied. Die alkalische Lösung wurde nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther mit verd. H_2SO_4 angesäuert und anschließend mit Äther extrahiert. Der äther. Extrakt, aus dem sich das mäßig lösliche Dioxim zum Teil schon als gelbes Öl abgeschieden hatte, wurde eingedampft und das zurückgebliebene gelbe Öl 1 Std. bei 100° und 0,05 Torr getrocknet. Ausbeute 7,1 g (13,3% d. Th. ohne Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials).

Nach Aufarbeitung der Ätherausschüttelung der alkalischen Lösung wurden 33 g nicht umgesetzten Ausgangsmaterials zurückgewonnen, bei dessen Berücksichtigung sich die Gesamtausbeute an Dioxim auf 75% d. Th. erhöht.

3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutarsäure bzw. Lacton (X)

10 g des obigen Dioxims wurden in 20 ml CH_3OH gelöst, mit 40 ml 10%igem HCl versetzt und das Gemisch unter -15° abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 7 g NaNO_2 in 15 ml H_2O innerhalb 1 Std. zugetropft, wobei durch weiteres Kühlen die Temp. unter -10° gehalten wurde. Nach Beendigung des Zutropfens der NaNO_2 -Lösung wurde noch 30 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen und die erhaltene gelbe, trübe Lösung sofort zur entsprechenden Glutarsäure oxydiert. Zu der Lösung wurden unter Umschütteln 16 g Brom zugegeben. Unter schwacher Wärmeentwicklung wurde das Brom sehr rasch verbraucht und nach 2stünd. Stehen resultierte eine orangerot gefärbte Lösung, aus der sich ein rötlichgelbes Öl abgeschieden hatte. Hierauf wurde die Lösung im Wasserstrahlvak. eingedampft, der ölige Rückstand in 10%iger NaOH aufgenommen und zur Entfernung der nicht sauren Bestandteile 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Die alkalische Lösung wurde mit verd. H_2SO_4 angesäuert und wieder mit Äther extrahiert. Der Äther wurde dann getrocknet, abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 140 bis 160° (Luftbadtemp.); Ausbeute an Lacton (X) 4,9 g (53% d. Th. über 2 Stufen, bezogen auf das rohe Dioxim).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 58,08, H 7,53. Gef. C 58,18, H 7,77.

Methylester der Lactonsäure: 0,2 g der Lactonsäure (X) wurden in äther. Lösung mit Diazomethan methyliert und der Methylester im Kugelrohr destilliert. Sdp.₁₂ 150 bis 160° (Luftbadtemp.); Ausbeute 0,2 g farbloses, leicht bewegliches Öl.

$C_{10}H_{16}O_4$. Ber. OCH_3 15,50. Gef. OCH_3 15,35.

3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa)

4 g Lacton (X) wurden mit 40 ml bei 0° gesättigter HBr 3 Stdn. im Einschlußrohr erhitzt, dann wurde die HBr bei 12 Torr im Wasserbad verdampft und der zurückgebliebene, dunkel gefärbte und mit Kristallen durchsetzte Rückstand mehrmals mit Benzol ausgekocht. Aus der Benzollösung kristallisierte beim Erkalten die 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol erhielten wir rein weiße Kristalle vom Schmp. 133,5 bis 134,5°. Ausbeute 2,9 g (51% d. Th.).

$C_9H_{15}O_4Br$. Ber. C 40,5, H 5,6. Gef. C 40,4, H 5,6.

Die russischen Autoren⁵ geben für die von ihnen auf anderem Wege hergestellte 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure Schmp. 132,5 bis 133,5° an.

3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäuredimethylester (XIb)

2,5 g der Bromsäure (XIa) wurden in 10 ml CH_3OH gelöst und mit einem Überschuß von äther. Diazomethanolösung methyliert; das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 110 bis 130° (Luftbadtemp.); Ausbeute 2,5 g.

$C_{11}H_{19}O_4Br$. Ber. OCH_3 21,01. Gef. OCH_3 20,95.

Kondensation des 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäuredimethylesters mit Homoveratrylamin

2 g 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäuredimethylester wurden mit 4 g Homoveratrylamin in 30 ml absol. Isopropyläther 60 Stdn. unter Ausschluß von CO_2 und Feuchtigkeit gekocht. Nach kurzer Zeit bereits bildete sich ein weißer kristalliner Niederschlag. Nach Beendigung der Kondensation wurde der Isopropyläther abgedampft und der Rückstand mit $CHCl_3$ und einer 5%igen K_2CO_3 -Lösung versetzt. Nach 5maligem Ausschütteln mit je 15 ml 5%iger Essigsäure und anschließendem Waschen mit H_2O wurde die $CHCl_3$ -Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels bei 12 Torr hinterblieben 2,4 g des rohen Kondensationsproduktes (XII) (das sind 93% d. Th.).

N-(3',4'-Dimethoxy-phenyläthyl)-1-piperidon-5-äthyl-4-essigsäuremethylester (XIII)

2,4 g des rohen Kondensationsproduktes (XII) wurden bei 0,005 Torr und 100 bis 150° vom noch beigemengten Homoveratrylamin befreit und hierauf zur Bildung des Lactamrings 2 Stdn. bei 10 Torr auf 190 bis 210° erhitzt. Der gebildete Lactamester wurde hierauf im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 240 bis 250° (Luftbadtemp.); Ausbeute 2,02 g dickes, gelbes Öl [das sind 82% über 2 Stufen, auf β -(1-Brommethyl)-propyl-glutarsäuredimethylester bezogen].

$C_{20}H_{29}O_5N$. Ber. OCH_3 25,62. Gef. OCH_3 25,58.

Ringschluß mit POCl_3 zu (XIV) und Hydrierung dieser Verbindung zum Hydrochlorid des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzpyridocolin-3-äthyl-2-essigsäuremethylesters (XVa)

1,5 g des Lactamesters (XIII) wurden mit 40 ml Toluol absol. und 10 ml frisch destilliertem POCl_3 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbt sich bald orange und nach einiger Zeit schied sich ein orange gefärbtes Öl ab. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung im Vak. eingedampft und das zurückgebliebene Produkt (XIV) in H_2O gelöst.

Diese wäßr. Lösung wurde unter Zusatz von 0,5 g PtO_2 katalytisch hydriert. Bei 25° war die Wasserstoffaufnahme nach 1 Std. beendet. Ber. 94 ml, verbr. 95 ml (0°, 760 mm).

Hierauf wurde der Katalysator abfiltriert, das H_2O bei 12 Torr verdampft und das zurückgebliebene, hochviskose Öl im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet; die getrocknete Substanz wurde in einigen ml CH_3OH abs. gelöst, mit einem Überschuß einer äther. Diazomethanolösung versetzt und 6 Stdn. stehengelassen. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wurde der Ester im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,02} 170 bis 190° (Luftbadtemp.). Ausbeute 1,2 g (XVa) (das sind 84% d. Th.), bezogen auf N-(3',4'-Dimethoxyphenyläthyl)-1-piperidon-5-äthyl-4-essigsäuremethylester.

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$. Ber. OCH_3 26,80, N 4,03. Gef. OCH_3 26,78, N 4,08.

Darstellung des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolin-3-äthyl-2-essigsäurechlorides (XVc)

1,2 g des vorstehend beschriebenen Esters wurden mit 20 ml 5%iger HC 2 Stdn. am Rückflußkühler zur Verseifung gekocht. Die Lösung wurde dann bei 12 Torr auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht und das amorphe erstarrte Hydrochlorid der Säure (XVb) im Exsikkator über fester KOH getrocknet. Diese Substanz wurde mit 25 ml SOCl_2 versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das SOCl_2 wurde dann bei 12 Torr vertrieben, zum Rückstand 3mal je 5 ml absol. CHCl_3 zugegeben und dieses zwischen durch immer wieder abgedampft. Das Säurechlorid (XVc) blieb als amorphe Substanz zurück, die nicht weiter gereinigt wurde.

β -(3',4'-Dimethoxy-phenyl)-äthylamid der 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolin-3-äthyl-2-essigsäure (XVI)

Das Säurechlorid (XVc) wurde in 15 ml CHCl_3 absol. gelöst, mit einer Lösung von 4 g Homoveratrylamin in 15 ml CHCl_3 absol. versetzt und das Gemisch 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Hierauf wurde die CHCl_3 -Lösung mehrmals mit 10%iger NaOH durchgeschüttelt und anschließend mit H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen der CHCl_3 -Lösung wurde das Lösungsmittel verdampft und aus dem Rückstand das überschüssige Homoveratrylamin durch Erhitzen auf 200° (0,005 Torr) abdestilliert. Ausbeute an rohem Amid (XVI) 1,5 g (90% d. Th.).

Ringschluß zu (XVII)

1,5 g des rohen Amides (XVI) wurden mit 20 ml CHCl_3 absol. und 3 ml POCl_3 in einer Stickstoffatmosphäre 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die rötlichbraune Lösung wurde hernach bei 12 Torr auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand mit H_2O aufgenommen. Nun wurde mit NaOH alkalisch gemacht und die Base durch Ausschütteln mit CHCl_3 ab-

abtrennt. Sdp._{0.005} 250 bis 270° (Luftbadtemp.); Ausbeute 1,1 g (76%) einer rötlichbraunen, glasig erstarrten Substanz.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$. Ber. OCH_3 26,72. Gef. OCH_3 26,54.

Hydrierung zum Gemisch der Racemate (XVIII)

1 g (XVII) wurde in 50 ml 50%iger Essigsäure nach Zusatz von 0,1 g PtO₂ bei 35 bis 36° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 4 Stdn. beendet. Ber. 46,8 ml H₂, verbr. 42,5 ml H₂ (0°, 760 Torr). Nach beendeter Hydrierung wurde mit 10%iger NaOH alkalisch gemacht und mit CHCl₃ mehrmals ausgeschüttelt. Das CHCl₃ wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, abgedampft und der Rückstand destilliert. Sdp._{0.001} 240 bis 260° (Luftbadtemp.); Ausbeute 0,58 g (das sind 58% d. Th.) einer gelben, glasigen Substanz (XVIII).

Die Analysen wurden von Univ.-Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Die Isopropylierung von Benzol in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid und tertiären Basen*

Von

F. Drahowzal**

Aus dem Institut für chemische Technologie organischer Stoffe der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 26. August 1957)

Tertiäre Basen bilden mit wasserfreiem Aluminiumchlorid Komplexverbindungen, die selbst nicht die Alkylierung von Benzol mittels Isopropylchlorid bewirken, aber deren Anwesenheit diese in Richtung einer erhöhten Bildung von Monoalkylverbindung verschiebt. Verminderung der Aluminiumchloridmenge hat ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung.

Wasserfreies Aluminiumchlorid bildet mit tert. Aminen Komplexverbindungen¹. Erwartungsgemäß verliert das Aluminiumchlorid bei molarem Amineinsatz, also bei vollkommener Komplexbindung, seine Wirksamkeit als Alkylierungskatalysator bei der *Friedel-Crafts*-Reaktion. Es zeigte sich aber, daß neben freiem Aluminiumchlorid anwesende Komplexverbindung wesentlich den Ablauf der Alkylierung beeinflussen kann. Eine erste Versuchsreihe war mehr der Ausarbeitung praktischer Versuchsbedingungen gewidmet, wobei vor allem der steigend günstige Einfluß mit zunehmender Kohlenstoffzahl des Alkylierungsmittels festgestellt wurde². Diese eindeutigen, eine unterschiedliche und zum Teil recht günstige Wirksamkeit des Aminkomplexes auf die Alkylierungsreaktion zeigenden Ergebnisse ließen eine möglichst systematische Untersuchung an einem konkreten Beispiel wünschenswert erscheinen. Es wurde die Alkylierung von Benzol mit Isopropylchlorid dazu auserwählt und vorwiegend Triäthylamin als Base eingesetzt, so daß der Anfall möglichen

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Derzeitige Adresse: University of Southern California, Los Angeles 7

¹ D. D. Eley und H. Watts, J. Chem. Soc. London 1952, 1914.

² F. Drahowzal und H. Bildstein, Ö. P. vom 10. 7. 1957.

Tabelle 1

konstant: 35°, 50 cem Stickstoff/Min., 4,0 Mol (312 g) Benzol, 1,2 Mol (94 g) Isopropylchlorid

AlCl ₃ Mol	Base		Mono-		Di-		Mono- + Di- %	g Mono- g Di-	Rück- stand g	HCl % d. Th.	
	Mol	Mol Base Mol AlCl ₃	g	% d. Th.	g	% d. Th.					
0,40			93	64,5	16,7	17,2	81,7	5,6	8,7	77,5	
0,16			92	63,6	16,5	17,0	80,6	5,6	5,0	96	
0,08			106	73,4	13,7	14,1	87,5	7,8	3,8	90,5	
0,04			106	73,4	11,6	11,9	85,3	9,1	2,9	92,7	
0,40	T	0,08	0,2	97	67,5	16,0	16,4	83,5	6,1	10,8	83,4
		0,16	0,4	99	68,5	14,4	14,8	83,3	6,9	10,9	83
		0,24	0,6	111	76,7	14,7	15,1	91,8	7,6	5,0	88,3
		0,32	0,8	119	83,0	12,5	13,0	96,0	9,6	1,2	87,2
		0,32	0,8	126	87,0	7,8	8,0	95,0	16,2	2,8	91
		0,32 ³	0,8	124	85,8	9,8	10,1	95,9	12,7	1,8	96,7
		0,34	0,85	114	79,0	6,7	6,9	85,9	17,0	2,2	85,6
		0,358	0,895	127	88,0	6,9	7,1	95,1	18,4	1,2	90,3
		0,362	0,905	116	80,3	11,4	11,7	92,0	10,2	1,6	69,2
		0,366	0,915	107	74,0	10,8	11,1	85,1	9,9	1,7	53
		0,376	0,94	51	35,0	3,0	3,4	38,4	17	2,4	21
0,40	P	0,12	0,3	91	63,0	18,0	18,5	81,5	5,1	13,9	83,5
		0,24	0,6	113	78,2	16,5	17,0	95,2	6,8	3,5	88,3
		0,34	0,85	112	77,5	16,6	17,0	94,5	6,7	3,5	86,5
0,40	D	0,32	0,8	124	85,7	9,3	9,5	95,2	13,3	10,8	69,5

Abkürzungen: T = Triäthylamin, Mono- = Cumol (Isopropylbenzol),
P = Pyridin, Di- = Diisopropylbenzol.
D = Dimethylanilin,

einfacher, einheitlicher Reaktionsprodukte die Verfolgung der Reaktion erleichterte. Durch Ablauf der Reaktion unter sauerstofffreiem Stickstoff im Thermostaten wurde möglichst gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erstrebt.

Die Versuche zeigen (vgl. Tabelle 1), daß die Alkylierung um so mehr in Richtung des Monoalkylbenzols (Cumols) läuft, je weiter die eingesetzte Aminmenge dem Aluminiumchlorid äquivalent ist; erst knapp vor Erreichen des molaren Verhältnisses sinkt die gesamte Reaktionsausbeute rasch ab. Auch durch sorgfältigste Trocknung und Vorreinigung der Reaktionspartner war dies nicht zu verhindern, so daß auf eine den Katalysator unwirksam machende Nebenreaktion zu schließen ist. Dieses vorzeitige Abbrechen der Reaktion ist insofern bemerkenswert, als es nicht ein allmähliches „Einschlafen“ ist, sondern das Reaktionsende

³ Triäthylaminchlorhydrat.

sich durch eine kurz vorher auftretende erhöhte Wärmetönung (an plötzlichen lokalen Temperaturanstieg bei der Isopropylchloridzugabe kenntlich) stets ankündigt.

Bei den hier gewählten Versuchsbedingungen liegt die maximale Ausbeute an Cumol bei Ansätzen mit 0,8 bis 0,9 Mol Amin pro Mol Aluminiumchlorid. Steigert man den Aminanteil noch mehr, so geht die Bildung von Cumol rasch zurück, während die Diisopropylbenzobildung erst etwas ansteigt, ehe auch sie abfällt. Versuche, bei denen über 0,9 Mol Amin dem Aluminiumchlorid zugesetzt wird, führen zur Ausbildung einer gesonderten Katalysatorphase wie Ansätze mit geringer Aminmenge. Die Zweiphasigkeit der Reaktionsmasse ist aber nicht die Ursache für diese Ausbeuteverschiebung, denn setzt man das Triäthylaminhydrochlorid ein, so ist die Reaktionsmasse schon bei 0,8 Mol Aminhydrochlorid zweiphasig, ohne bei der Alkylierung eine wesentliche Verschiebung der Ausbeuten gegenüber den Versuchen mit freier Base zu geben. Verwendung von Dimethylanilin als Base bringt keine wesentliche Änderung des Reaktionsablaufes. Pyridin macht sich schon bei kleineren Anteilen bemerkbar, anderseits aber bewirkt es mehr eine Steigerung der Ausbeute an Dialkylbenzol und nicht sosehr die Bildung von Monoalkylprodukt (Cumol) auf Kosten höher alkylierter Verbindungen.

Die im austretenden Stickstoffstrom erfaßbare Menge Chlorwasserstoff bleibt hinter der, den eingetretenen Alkylresten entsprechendes zurück, offenbar beruht dies auf einer Bindung des Chlorwasserstoffes durch den Amin-Aluminiumchloridkomplex, denn bei Einsatz von Aminhydrochlorid besteht kaum eine Differenz.

Da, wie oben berichtet, der Komplex aus äquimolaren Mengen Amin und Aluminiumchlorid für sich nicht die Alkylierung bewirken kann, könnten die berichteten Ergebnisse auch der abnehmenden Menge an wirksamem Aluminiumchlorid zugeschrieben werden. Da diesbezüglich systematische Versuche in der Literatur nicht gefunden wurden⁴, mußte eine kleine Versuchsreihe unter sonst gleichen Bedingungen ausgeführt werden. Tatsächlich kann auch durch Verminderung des Einsatzes an Aluminiumchlorid die Monoalkylierung begünstigt werden, jedoch nicht in dem Ausmaß wie durch Basen-Aluminiumchloridkomplex.

Komplexverbindungen aus äquimolaren Mengen Base und Aluminiumchlorid können mit überschüssigem Aluminiumchlorid und aromatischem Kohlenwasserstoff homogene Lösungen bilden. Bei im Überschuß angewandtem Nitrobenzol bleibt die alkylierende Wirkung noch in ge-

⁴ Vielfach ist jedoch festgestellt worden, daß größere Katalysatormenge, längere Reaktionszeit oder höhere Temperatur, also schärfere Bedingungen an Stelle von o- und p-Dialkyl- bzw. von 1,2,3-Trialkylverbindungen die stabileren m-Dialkyl- bzw. die 1,3,5-Trialkylverbindungen entstehen lassen. Vgl. *Ch. C. Price, Org. Reactions* 3, 8 (1946).

mindertem Maße bestehen, Basen müssen dagegen im Unterschuß bleiben. Der bei Einsatz von Dimethylanilin markante Farbumschlag des gebildeten Kristallvioletts von Blaugrün nach Rotgelb tritt im wasserreichen Medium scharf bei äquimolaren Mengen von Base und Aluminiumchlorid gleichzeitig mit dem Aktivwerden des Katalysators ein. Vermutlich ist dann im Gegensatz zu den Nitrobenzolansätzen sehr aktives Aluminiumchlorid in der als Lösungsvermittler von hoher Dielektrizitätskonstante dienenden Komplexverbindung gelöst, so daß hier ganz andere Reaktionsbedingungen vorliegen; dem entspricht auch die Beobachtung von *Jacober und Kraus*⁵, wonach Aluminiumbromid in Pyridin, nicht aber in Nitrobenzol, starke elektrolytische Leitfähigkeit zeigt.

Über Umalkylierungen zwischen Aromaten und deren alkylierten Homologen ist vielfach berichtet worden und man erklärt dies durch ein Gleichgewicht, das sich in Gegenwart von Aluminiumchlorid einstellt⁶. Bei den hier beschriebenen Versuchen ist das Verhältnis von Mono- zu Diisopropylbenzol aber lediglich vom Katalysator abhängig, es muß also angenommen werden, daß es hier nicht zur Einstellung eines Gleichgewichtes gekommen ist. Die trotzdem hohen Ausbeuten an alkylierten Verbindungen lassen erkennen, daß eine Gleichgewichtseinstellung anderer Bedingungen bedarf als die Alkylierung selbst.

Experimenteller Teil

(unter Mitwirkung von *E. Schuscha*)

Bei allen Versuchen diene als Reaktionsgefäß ein Mehrhalsschliffkolben mit KPG-Rührwerk, Thermometer, Gaseinleitungsrohr, Rückflußkühler mit Gasableitung und Tropftrichter mit unter das Flüssigkeitsniveau des Kolbens reichendem Tropfrohr. Zur Temperaturkonstanthaltung befand sich der Kolben in einem als Thermostat adaptierten Emailtopf (Kontaktthermometer, 0,1°-Thermometer, Rührer, Tauchsieder, Kühlschlange und Schaltrelais). Der einer Stahlflasche entnommene Stickstoff wurde nach *Meyer und Ronge*⁷ von Sauerstoff befreit und über konz. Schwefelsäure und festem KOH getrocknet. Zur Erfassung mitgeführter organischer Dämpfe wurde das aus dem Rückflußkühler austretende Gas noch durch zwei auf — 30° bzw. — 50° gekühlte Ausfrieraschen geleitet; es kondensierte darinnen zwar stets nur reines Benzol, anderseits erreichte aber so der gesamte Substanzabgang nie 1% vom Ansatz. (Der Verlust ist offenbar auf nicht kondensierendes Isopropylchlorid zurückzuführen und beträgt bei Versuchen mit hohem Aminanteil 5 g, sonst 2 bis 3 g.) Zur HCl-Bestimmung wurde das Gas durch eine G-1-Fritte in 300 ccm Wasser, das langsam gerührt wurde, eingeleitet und mit 2,5 n Lauge in Gegenwart von Methylorange laufend titriert. Das Aluminiumchlorid wurde stets unmittelbar vor seiner Verwendung durch Sublimation gereinigt. Benzol und über p-Toluolsulfochlorid destilliertes

⁵ *W. J. Jacober und Ch. A. Kraus*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2405 (1949).

⁶ Ausführliche Literatur in *Ch. A. Thomas*, Anhydrous Aluminiumchloride in Organic Chemistry, S. 94, 690, 712. New York. 1941.

⁷ *F. Meyer und G. Ronge*, Angew. Chem. **52**, 637 (1940).

Triäthylamin wurden über Natrium, das Isopropylchlorid über Calciumchlorid getrocknet.

Die Badtemp. wurde auf $35,0^\circ$ eingestellt und unter Einleiten von Stickstoff 4,0 Mol (312,2 g) Benzol mit der vorgesehenen Menge Aluminiumchlorid versetzt. Im Falle nachfolgender Aminzugabe schloß sich wieder eine Stickstoffspülung an, ehe nach Temperatúrausgleich im konstanten Stickstoffstrom von 50 ccm/Min. 1,2 Mol (94,2 g) Isopropylchlorid unter kräftigem Rühren zugegeben wurden (alle 15 Min. 5 ccm langsam einfließen gelassen). Die hierbei auftretende kurzzeitige Temperaturerhöhung betrug nie mehr als 1° , außer bei Ansätzen mit hohem Aminanteil, wo die dem Reaktionsabbruch vorangehende Chloridzugabe einen Temperaturanstieg der Reaktionslösung bis zu 12° zustande brachte. Bei diesen Ansätzen war auch die HCl-Abgabe nach 200 Min. stets beendet und wurde nach 400 Min. der Versuch abgebrochen, im übrigen waren bis zur beendeten HCl-Abgabe Reaktionszeiten von 430 bis 450 Min. erforderlich.

Die Aufarbeitung erfolgte in üblicher Weise durch Gießen auf Eis, Waschen mit Salzsäure und Wasser, Trocknen mit Calciumchlorid und fraktionierter Destillation. Am besten bewährte sich eine 32 cm hohe Vakuummantelfüllkörperkolonne, in der unter totalem Rücklauf (1 : 30) Benzol und Cumol abgetrennt wurden. Aus diesem Destillationsrückstand wurde ebenfalls unter Normaldruck das Diisopropylbenzol über eine Widmer-Spirale abdestilliert.

Eine Bestimmung der Stellungsisomeren sowie eine genaue Untersuchung des hochsiedenden Rückstandes, der nicht nur aus Triisopropylbenzol bestand, wie Molgewicht und Elementaranalyse zeigten, konnte vorläufig nicht durchgeführt werden. Der Stickstoffgehalt des Rückstandes lag auch bei basenfreien Ansätzen bei 0,4 bis 0,8%.

Für den aus Dimethylanilin in Gegenwart von Aluminiumchlorid sich bildenden Farbstoff steht vor allem Kristallviolett C $\cdot$ $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3\text{Cl}$ und Methylviolett $\text{CH}_3\text{HNC}_6\text{H}_4 \cdot \text{C} \cdot [\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2]_2\text{Cl}$ zur Diskussion. Nach Farbe und Papierchromatogramm (Gemisch Methanol und Wasser 95 : 5) handelt es sich um Kristallviolett.

Methylviolett $R_f = 0,83$, Kristallviolett $R_f = 0,87$ bis $0,88$; 4 Farbstoffproben $R_f = 0,87$ bis $0,88$.

Zur Gewinnung der Farbstoffproben wurde die bei Aufarbeitung des Alkylierungsansatzes anfallende wäßr. Phase mit n-Butanol-(1) extrahiert, das Butanol verdampft und der Rückstand aus Wasser und Äthylalkohol umkristallisiert.

Herrn Prof. Dr. H. Zorn möchte ich für zahlreiche interessante Diskussionen, die viele Anregungen brachten, danken.

Über Uronsäurepolymere*

Von

O. Schier und E. Waldmann

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 17. Juli 1957)

Es wurden verschiedene Reaktionen von Alginsäure und Pektin untersucht und einfache Verfahren zur Gewinnung von Uronsäuren aus diesen Polymeren entwickelt. Die Darstellung von Uronsäuren ist durch Säureabbau, weniger gut durch Methanolyse der Polymeren möglich. Einige Substitutionsreaktionen (Amidierung, Veresterung) wurden untersucht.

Synthetische Polymere der Uronsäuren wurden durch Kondensation der Uronsäurenlactone oder -ester mit Diaminen erhalten. Diese dunkel gefärbten und sehr unlöslichen Produkte lassen gewisse Schlüsse über den Einfluß der Hydroxylierung auf die Eigenschaften von Polyamiden zu.

A. Natürliche Uronsäurepolymere

Die in der Natur vorkommenden Polymeren der Uronsäuren sind Substanzen, welche die Uronsäuren in meist 1,4-glycosidischer Verknüpfung enthalten. Es handelt sich dabei vor allem um Pektin, das zu zirka 85% aus Polygalacturonsäure besteht, und um das Algenpolysaccharid Alginsäure, eine Polymannuronsäure. Wir haben das Verhalten dieser Substanzen bei verschiedenen chemischen Reaktionen untersucht.

Säureabbau

Der Abbau der Uronsäurepolymeren durch Säuren ist wiederholt beschrieben worden. Wir haben den Abbau von Pektin und Alginsäure zu Galacturonsäure bzw. Mannuronsäure unter wechselnden Bedingungen untersucht. Es verlaufen dabei 3 Prozesse nebeneinander: die Hydrolyse der Polymeren bis zu monomeren Uronsäuren, die irreversible Zersetzung

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

zu Furfurol, Reduktinsäure, Kohlendioxyd, Kohle usw. und die Rekombination niedriger Polymerer und des Monomeren.

Heyns und *Graefe*¹ hydrolysierten oxydierte Stärke (Polyglucuronsäure) mit verdünnter Salzsäure bei 155°. Nach unseren Ergebnissen ist diese Temperatur für Alginsäure und Pektin zu hoch, man erhält jedoch angemessene Ausbeuten bei zirka 130°.

*Spoehr*² beschrieb den Abbau von Alginsäure durch Kochen mit 90%iger Ameisensäure. Nach unseren Ergebnissen läßt sich das Verfahren auch auf Pektin anwenden.

Wir haben festgestellt, daß trotz gegenteiliger Annahme² auch die Ameisensäure decarboxylierend wirkt. Dies gilt für Temperaturen um 100° und noch viel mehr für höhere Temperaturen. Eine Druckhydrolyse lieferte daher keine brauchbaren Ausbeuten. Die Kochdauer soll 10 Stdn. nicht überschreiten: nach Durchlaufen eines Minimums nimmt nämlich die vorhandene Menge an wasserunlöslichen Produkten wieder zu. Die Unlöslichkeit beruht nur zum Teil auf einer Formylierung, denn auch nach Einwirkung von Natronlauge unter teilweiser Lösung fallen die Stoffe in saurem Medium wieder aus. Die Reversion zu höhermolekularen Produkten scheint daher bei längeren Reaktionszeiten eine bedeutende Rolle zu spielen.

Der Ersatz der Ameisensäure durch Essigsäure ist nicht möglich, weil diese für eine Hydrolyse zu schwach ist. Nach 20stünd. Kochen waren noch 70% der eingesetzten Alginsäure ungelöst, nach 120 Stdn. noch 50%.

Die tatsächlich angewandten Bedingungen sind ein Kompromiß zwischen den einander entgegenwirkenden Reaktionen aus Polymeren-Hydrolyse, Zersetzung und Reversion. Es gelingt, Uronsäureausbeuten von 15 bis 30%, bezogen auf den Uronsäuregehalt des Polymeren, zu erhalten. Man kann die am Ende der Reaktion abfiltrierten, teilweise abgebauten Polymeren noch einmal einer analogen Hydrolyse unterwerfen und so die Ausbeuten etwas verbessern.

Infolge der Zersetzlichkeit der Uronsäuren ist das rasche Aufarbeiten von Reaktionsprodukten ratsam.

Methanolyse

Noch stärker als bei dem Abbau mit wäßrigen Säuren zeigt sich die Stabilität der glycosidischen Bindung bei der Methanolyse. Polygalacturonsäure wird durch 66stünd. Kochen mit 5%iger methanolischer Salzsäure kaum abgebaut, so daß zwei Drittel der Substanz als glycosidierter Polygalacturonsäure-methylester isolierbar sind³.

¹ K. Heyns und G. Graefe, Chem. Ber. **86**, 646 (1953).

² H. A. Spoehr, Arch. Biochemistry **14**, 153 (1947).

³ G. H. Beavan und J. K. N. Jones, J. Chem. Soc. London **1947**, 1218.

Wir konnten feststellen, daß Pektin und Alginsäure durch 0,5%ige methanolische Salzsäure bei 145 bis 160° abgebaut werden können. Die Methanolyse ist erst bei Temperaturen oberhalb 140° nennenswert, sofern man nicht tagelang erhitzt; oberhalb 165° kommt es bereits zu merklicher Decarboxylierung.

Bei der Methanolyse der Uronsäurepolymeren entstehen Methylster-methylglycuronide. Es gelang nicht, diese Substanzen aus dem Reaktionsgemisch in kristalliner Form zu isolieren. Bei Mannuronsäure bildet selbst die reine Verbindung einen Sirup. Hydrolysiert man die neutralen Sirupe, welche man nach der Methanolyse erhält, so gelangt man zu den freien Uronsäuren, die in kristallisierter Form isoliert werden konnten.

Die Gesamtausbeute der Uronsäurenmethanolyse beträgt höchstens 10% kristallisierte Uronsäure; ein geeigneter Weg zur Gewinnung von Uronsäuren ist die Methanolyse im Vergleich zum Säureabbau daher nicht. Der Grund liegt in der schlechten Hydrolysierbarkeit der glycosidischen Bindung, die Reaktionsbedingungen notwendig macht, bei denen die Uronsäuren stark zersetzt werden. Während die Glycosidspaltung bei einfachen Kohlenhydraten noch einen leicht verlaufenden Prozeß darstellt, wird sie bei Glycuroniden durch den Einfluß der Carboxylgruppe sehr schwierig⁴. Wir haben zur Klärung dieser Frage auch die Entglycosidierung von reinem Methyl-D-mannuronosido-methylester untersucht. Auch hier konnte nur eine Ausbeute von 25 bis 30% kristallisiertem D-Mannuron-säurelacton erhalten werden.

Danilow und Rasstorgujewa⁷ haben ebenfalls die Methanolyse von Alginsäure untersucht. Sie kochten Alginsäure 9 Tage lang je 10 Stdn. mit 3%iger methanolischer Salzsäure, wobei die Hälfte des Polymeren in Lösung ging und hydrolysierten den anfallenden Sirup durch 8stünd. Kochen mit 4%iger Salzsäure. Die Entfernung der enthaltenen niederen Mannuronsäurepolymeren wollen sie durch Zusatz von 10 bis 15 cm Methanol auf 100 cm wäßrige Lösung der Bariumsalze der Mannuronsäuren erzielt haben. Nach unseren Erfahrungen ist dies jedoch nicht möglich und das in einer Ausbeute von 90% erhaltene und von den Autoren als Bariummannuronat angesprochene Produkt ist tatsächlich ein

⁴ Die Glycosidspaltung ist ein von den umgebenden Gruppen stark beeinflusster Prozeß. 2-Desoxy-methylglycoside sind 20mal leichter spaltbar als in 2-Stellung hydroxylierte Substanzen⁵. Nucleophile Gruppen in 2-Stellung erhöhen immer die Widerstandsfähigkeit gegen eine Hydrolyse. Kommt noch eine Carboxylgruppe im Molekül hinzu, so kann die Säurespaltung überhaupt unmöglich werden⁶.

⁵ G. N. Richards, Chem. and Ind. 1955, 1218.

⁶ K. Heyns und H. Paulsen, Chem. Ber. 88, 188 (1955).

⁷ S. N. Danilow und L. I. Rasstorgujewa, Zhur. Obschei Khim. 25, 1590 (1955); ref. Chem. Zbl. 1956, 6978.

Gemenge von Bariummannuronat mit niederen und höheren Bariumpolymannuronaten. Im übrigen zeigt die von uns erstmalig durchgeführte Säurespaltung von reinem Methyl-D-mannuronosidomethylester (Ausbeute 25 bis 30% Uronsäure), daß man bei der doppelten Entglycosidierung, welche die Alginsäuremethanolyse schließlich darstellt, kaum gute Ausbeuten erzielen kann. Auch für die Entglycosidierung von Methylmannuronosid werden in der Literatur nur Ausbeuten von 5 bis 10% bzw. 28%⁹ genannt.

Umsetzungen

Umsetzungen mit Uronsäurepolymeren erfolgen analog dem Verhalten zahlreicher anderer Polymeren zumeist nur topochemisch.

Die Reaktion von Estern der Polymeren mit Diaminen verläuft unter Amidierung. Wir haben hierzu den Propylenglykolester der Alginsäure bzw. Pektin (zu 75% verestert) 8 Stdn. lang mit einer alkoholischen Lösung von Hexamethyldiamin gekocht. Für eine Aminogruppe pro Carboxyl Polyglycuronsäure errechnet sich ein Wert von 6,5% N, für zwei Aminogruppen pro Carboxyl von 10,2% N. Bei Reaktion mit Diaminüberschuß liefert Pektin ein Produkt mit 10,75% N. Alginsäurepropylenglykolester ein Produkt mit 5,66% N nach dem Waschen des wasserunlöslichen Reaktionsrückstandes mit Säure. Bei Reaktion mit der halben molaren Menge Diamin pro Kettenglied des Alginsäureesters wurde ein Stickstoffgehalt von 4,05% N festgestellt. Die erhaltenen Produkte sind wasser- und säureunlöslich. Eine homogene Umsetzung (Lösung des Pektins in Formamid) führt zu anders gearteten löslichen Substanzen¹⁰.

Die Veresterung mit Diazomethan¹¹ ist abhängig vom Zustand des verwendeten Polymeren. Die Einwirkung von Diazomethan auf eine in Äther suspendierte trockene Alginsäure liefert ein Produkt, das nur ein Drittel der Carboxylgruppen verestert hat. Bei vorhergehender Quellung der Alginsäure in Wasser kann jedoch eine praktisch vollständige Veresterung erzielt werden.

B. Synthetische Uronsäurepolymere (Polykondensate mit Diaminen)

Uronsäurelactone und Uronsäureester besitzen zwei funktionelle Gruppen, welche zur Reaktion mit Aminen befähigt sind. Es entstehen dabei einerseits Glycuronosylamine durch Reaktion mit der Aldehyd-

⁸ R. G. Ault, W. N. Haworth und E. L. Hirst, J. Chem. Soc. London **1935**, 517.

⁹ C. A. Marsh, J. Chem. Soc. London **1952**, 1578.

¹⁰ E. Stutz und H. Deuel, Helv. Chim. Acta **38**, 1757 (1955).

¹¹ F. Micheel und E. Millé, Z. physiol. Chem. **293**, 121 (1955).

gruppe, anderseits Amide durch Umsetzung mit der Lacton- bzw. Ester-
ruppierung.

Wir haben die Reaktion von Diaminen mit Uronsäuren untersucht
und dabei höhermolekulare unlösliche Kondensate erhalten. Die Konden-
sationen wurden an Glucuronsäurelacton, Galacturonsäuremethylester
und Mannuronsäurelacton mit Äthylendiamin, Tetramethyldiamin
und Hexamethyldiamin durchgeführt. Beim Kochen von jeweils
0,01 Mol Uronsäurelacton bzw. -ester und wenig mehr als 0,01 Mol
Diamin in wasserfreiem Methanol erhält man das Reaktionsprodukt als
braunen bis schwarzen Niederschlag. Am schnellsten reagieren Glucuron-
säurelacton und Galacturonsäuremethylester, bei den Diaminen das am
stärksten basische Hexamethyldiamin. Da ferner Glucuronsäurelacton
langsamer unter Polymerenfällung reagiert als der entsprechende Methyl-
ester, darf man die Lactongruppe als den die Geschwindigkeit der Konden-
sation bestimmenden Faktor ansprechen. Je nach den Reaktionspartnern
dauert die Reaktion 1 bis 25 Stdn., die längste Zeit beanspruchen
Mannuronsäurelacton und Äthylendiamin.

Die Polykondensate sind braun bis schwarz gefärbte Pulver, die sich
ohne zu schmelzen oberhalb 200° zersetzen. Sie sind unlöslich in Wasser
und allen geprüften organischen Lösungsmitteln (Alkohole, Äther, Dioxan,
Chlorkohlenwasserstoffe, Benzin, Äthylacetat, Benzol), aber auch in
Polyamidlösern, wie Phenolen, Formamid, Ameisensäure und Schwefel-
säure. Von konzentrierter Schwefelsäure wird das Kondensat auch nach
Tagen kaum gequollen. Andere konzentrierte Säuren und kalte Laugen
lösen nicht, in der Hitze wird das Kondensat zersetzt. Acetylierung
und Nitrierung führten nicht zu definierten Produkten.

Wir haben das Molekulargewicht unter Annahme einer linearen
Struktur nach der Methode der Endgruppenbestimmung mit 1800 bis
2600 ermittelt. Zu ähnlichen Resultaten gelangt man, wenn man unter
derselben Annahme den gefundenen Gesamtstickstoff als Berechnungs-
grundlage benützt. Das relativ niedrige Molekulargewicht ist durch den
baldigen Abbruch der Reaktion (Fällung) und die tiefe Temperatur
erklärlich. Auch beim Kochen von Adipinsäure-dimethylester mit
Hexamethyldiamin in der bei Uronsäuren beschriebenen Weise haben
wir nur wasser- und alkohollösliche, um 100 bis 120° erweichende
Kondensate von stark basischer Reaktion gefunden.

Die Polykondensation zwischen Uronsäuren und Diaminen ist eine
nur begrenzt reversible Reaktion infolge der Ausfällung des Kondensates
nach Erreichen eines bestimmten Molekulargewichtes. Unterbricht man
die Reaktion vor ihrem vollständigen Ablauf, so erhält man mehrere
Fraktionen, in denen das Molekulargewicht parallel zum Stickstoffgehalt
ansteigt. Arbeitet man dagegen mit großem Diaminüberschuß, so kommt
es nicht zur Ausfällung eines Kondensates.

Die Kondensation läßt sich auch zweistufig durchführen, wenn man die Aldehydgruppe durch Aceton substituiert, zunächst die Carboxylgruppe amidiert und nach Wiederabspaltung des Isopropylidenrestes die Reaktion mit der Aldehydgruppe durchführt. Das erhaltene Polykondensat gleicht dem bei einstufiger Reaktion erhaltenen. Wir haben für diese Umsetzung erstmals den 1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-D-galacturonsäure-methylester dargestellt.

Bemerkenswert ist die außerordentliche Unlöslichkeit dieser Produkte. Sie gleichen damit in gewissem Grade dem Chitin, wobei sie jedoch infolge ihrer hydrophoben Aminkomponente anscheinend schon bei niedrigem Molekulargewicht geringe Neigung zur Lösung zeigen. Die Unschmelzbarkeit dieser Stoffe ist verständlich, da bereits die Cellohexaose bei 265° schmilzt, einer Temperatur, bei der sich die nicht so stabilen Aminokondensate bereits längst zersetzt haben.

Schlüsse über die Beschaffenheit hydroxylierter Polykondensate vom Nylontyp sind in diesem Zusammenhang möglich.

Experimenteller Teil

Natürliche Uronsäurepolymere

Hydrolyse von Uronsäurepolymeren mit Salzsäure

Galacturonsäure: 50 g Pektin und 600 ccm 1%ige Salzsäure werden unter guter Rührung im Autoklaven 60 Min. auf 130° erhitzt. Man kühlt ab und filtriert von wenig Kohle. Aus dem gelben Hydrolysat wird die Salzsäure mit der berechneten Menge Anionenaustauscher entfernt und das Filtrat im Vak. zu einem dicken Sirup eingedampft. Man löst in 75 ccm Alkohol-Wasser (1:1), setzt 75 ccm Alkohol zu, filtriert und kocht kurz mit Aktivkohle auf. Die Kohle wird abfiltriert, das Filtrat im Vak. zu einem Sirup eingedampft. Ist der Sirup noch stärker gefärbt, so wiederholt man die Reinigung mit wenig Aktivkohle in wäßr. Lösung oder reibt mit etwas kaltem Butanol an. Man löst schließlich in heißem Äthylalkohol und läßt zuerst bei 20°, später bei 0° kristallisieren. Ausbeute 10 g Galacturonsäure-hydrat, Schmp. 124°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53^\circ$ (Wasser, $c = 1$).

Mannuronsäure: 50 g Alginsäure und 600 ccm 1,5%ige Salzsäure werden unter guter Rührung 60 Min. auf 130° erhitzt. Man kühlt ab und filtriert von Kohle und ungelösten Polymeren. Aus dem braungelben Hydrolysat wird die Salzsäure mit der berechneten Menge Anionenaustauscher entfernt und das Filtrat im Vak. zu einem dicken Honig eingedampft. Man reibt mit wenig absol. Äthylalkohol an, bis ein hellbraunes Pulver zurückbleibt, das abfiltriert wird. Das Filtrat liefert beim Eindampfen einen Sirup, aus dem durch analoges Anreiben noch weitere Festsubstanz gewonnen wird. Das feste Pulver wird 5mal mit insgesamt 750 ccm absol. Alkohol ausgekocht und das Filtrat im Vak. zur Trockene gedampft. Der feste kristalline Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. 8 bis 10 g Mannuronsäurelacton stabile Modifikation mit Schmp. 190 bis 194° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92^\circ$ (Wasser $c = 1$).

Hydrolyse von Uronsäurepolymeren mit Ameisensäure

Galacturonsäure: 50 g Pektin und 750 ccm käufliche 85%ige Ameisensäure werden 10 Stdn. am Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß durch ein Faltenfilter und destilliert die Ameisensäure durch allmähliche Anlegung eines Vak. ab. Der Rückstand wird mit 100 ccm Alkohol versetzt, dieser im Vak. abdestilliert und nach erneutem Zusatz von 100 ccm Alkohol die Destillation wiederholt. Der erhaltene Sirup wird so aufgearbeitet, wie es bei der Salzsäurehydrolyse beschrieben wurde. Ausbeute 10 g Galacturonsäure-hydrat.

Mannuronsäure: Die Hydrolyse der Alginsäure erfolgt wie oben am Pektin beschrieben, die Aufarbeitung des Sirups wie im Falle der Salzsäurehydrolyse. Ausbeute 8 bis 10 g Mannuronsäurelacton.

Methanolyse von Alginsäure

50 g trockene Alginsäure werden mit 600 ccm 0,5%iger absol. methanol. Salzsäure 5 Stdn. bei 160° gerührt (Autoklav mit Silbereinsatz), danach heiß filtriert und aus der Lösung die Salzsäure durch einen Anionenaustauscher entfernt.

Man dampft im Vak. zu einem braunen Sirup ein, den man mit 500 ccm 2%iger Schwefelsäure 8 Stdn., zuletzt mit etwas Aktivkohle, kocht und heiß filtriert.

Das saure Hydrolysat kann nach zwei annähernd gleichwertigen Methoden aufgearbeitet werden:

a) Die Schwefelsäure wird mit der berechneten Menge Anionenaustauscher entfernt und das Eluat im Vak. zur Trockene gedampft. Man reibt mit wenig kaltem wasserfreiem Äthylalkohol an, bis unter Lösung schwarzer Schmierer ein bräunliches Pulver verbleibt, das aus Mannuronsäurelacton und höheren Polymeren besteht. Dieser Rückstand wird wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Beim Eindampfen der alkohol. Lösung im Vak. erhält man rohes Mannuronsäurelacton, das man aus Alkohol umkristallisiert.

b) Man neutralisiert mit einem geringen Überschuß von Bariumcarbonat und filtriert durch ein gehärtetes Filter. Das Filtrat wird auf zirka 20 ccm eingedampft. Man versetzt unter Rühren allmählich mit 10 ccm Methanol: der entstehende Niederschlag besteht überwiegend aus polymeren Uronsäuren. Diese Fällung wird einmal wiederholt. — Das zur Trockene gedampfte Filtrat wird mit absol. Methanol angerieben und 10 Stdn. bei 0° stehen gelassen. Das danach abfiltrierte Salz der Mannuronsäure (Bariummannuronat) ist hygroskopisch. Man löst in Wasser, setzt durch einen Kationentauscher die Säure in Freiheit, dampft zur Trockene und kristallisiert aus Äthanol um. Ausbeute 5 bis 8% Mannuronsäurelacton.

Methanolyse von Pektin

50 g trockenes Apfelpektin werden mit 600 ccm 0,5%iger methanol. Salzsäure 5 Stdn. bei 160° gerührt (Autoklav mit Silbereinsatz), heiß filtriert und aus der Lösung der Chlorwasserstoff durch einen Anionenaustauscher entfernt.

Man dampft im Vak. auf zirka 40 g eines dünnflüssigen braunen Sirups ein. Der Sirup wird mit 500 ml 2%iger Schwefelsäure 8 Stdn., zuletzt mit etwas Aktivkohle, gekocht und filtriert. Man entfernt die Schwefelsäure mit der berechneten Menge Anionenaustauscher und dampft das Eluat auf ein kleines Volumen ein.

Man versetzt mit derselben Menge Äthanol zur Fällung von Polymeren, filtriert, dampft im Vak. ein und löst in 75%igem Äthanol, filtriert von ungelöster Substanz ab und dampft im Vak. zur Trockene. Es wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute 8% Galacturonsäure-hydrat.

α -Methyl-D-mannuronosido-methylester

4 g Mannuronsäurelacton und 150 ccm Methanol wurden in Gegenwart eines Kationenaustauschers 40 Stdn. am Rückfluß gekocht. Der Austauscher wurde abfiltriert, die Lösung mit Aktivkohle entfärbt und im Vak. eingedampft. Alle Versuche, den erhaltenen leicht beweglichen Sirup zur Kristallisation zu bringen, blieben erfolglos.

Ausbeute 3,55 g, $[\alpha]_D^{20} = +82,5^\circ$ (Wasser, $c = 1,8$), $70,5^\circ$ (Äthylalkohol, $c = 8$), 27,8% OCH_3 (ber. 27,9%).

Edington, Hirst und Percival¹² stellten dieselbe Verbindung aus Methyl-2,3,4-tribenzoyl-mannuronosido-methylester her. Sie erhielten ebenfalls nur einen nicht kristallisierenden Sirup mit $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$.

Säureabbau vorstehender Verbindung

3,55 g α -Methyl-d-mannuronosido-methylester wurden mit 50 ccm 4%iger Salzsäure 8 Stdn. am kochenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde im Vak. zu einem braunen Sirup eingedampft (ein vorhergehendes Entfernen der Salzsäure verbessert die Ausbeute nicht), aus dem durch Anreiben mit wasserfreiem Alkohol 1,3 g rohes Mannuronsäurelacton als hellbraunes Pulver isoliert werden konnten. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man 1,1 g reines Mannuronsäurelacton, Schmp. 194° (Zers.).

Amidierung

35 g lufttrockener Alginsäure-propylenglykolester wurden mit einer Lösung von 10 g Hexamethyldiamin in 200 ccm Äthylalkohol unter Rührung 8 Stdn. am Wasserbad gekocht. Nach dieser Zeit wurde filtriert und nacheinander mit Wasser, verd. Salzsäure und wieder mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Man erhält 16 g eines wasser- und säureunlöslichen gelben Pulvers, das beim Kochen mit Natronlauge unter Entweichen aminartig riechender Gase zu einer braunroten Lösung abgebaut wird. Analyse: 4,05% N.

Dieselbe Amidierung, jedoch mit 30 g Hexamethyldiamin, führt zu einem ganz ähnlichen Produkt, jedoch mit 5,66% N.

Die mit einem großen Überschuß von Hexamethyldiamin analog durchgeführte Amidierung des Pektins liefert ein tiefschwarzes, wasser- und säureunlösliches Produkt mit 10,75% N. Der gegenüber Alginsäure hohe N-Gehalt ist wahrscheinlich durch die Mitreaktion der im Pektin enthaltenen Galaktane und Arabane bedingt.

Veresterung

30 g trockene Alginsäure wurden allmählich mit 450 ccm äther. Diazomethanolösung bis zu bleibender Gelbfärbung versetzt und hierauf 12 Stdn.

¹² R. A. Edington, E. L. Hirst und E. E. Percival, J. Chem. Soc. London 1955, 2281.

ei — 5° stehen gelassen. Das Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Methoxylgehalt 5,6%.

Bei einem zweiten Versuch wurde die Alginsäure vorher mit Wasser 4 Stdn. lang zu einer voluminösen Gallerte gequollen. Das Wasser wurde mit Alkohol und hierauf der Alkohol mit trockenem Äther verdrängt und die so erhaltene gequollene Alginsäure wie oben behandelt. Methoxylgehalt 4,7% (berechnet 16,3%).

Synthetische Uronsäurepolymere

Durchführung der Kondensation

1,76 g D-Glucuronsäurelacton wurden in 40 ccm wasserfreiem Methanol zur Lösung am Rückfluß gekocht. Hierauf wurde eine Lösung von 1,16 g Hexamethyldiamin in 10 ccm Methanol zugesetzt und weiter am Rückfluß gekocht. Nach 10 bis 15 Min. beginnt die Fällung des Kondensates. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und nacheinander mit Methanol, Wasser, verd. Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen.

Ausbeute 2,4 g dunkelbraunes Pulver. Analyse: 52,12% C, 8,01% H, 10,95% N.

Die Stickstoffbestimmung der Polykondensate gab folgende Werte:

Polykondensat von D-Glucuronsäurelacton mit Äthylendiamin 13,90% N, mit Tetramethyldiamin 12,33% N, mit Hexamethyldiamin 10,95% N; Polykondensat von D-Mannuronsäurelacton mit Äthylendiamin 14,04% N, mit Hexamethyldiamin 11,59% N.

Zwischenstufen der Kondensation

D-Glucuronsäurelacton wurde in der beschriebenen Weise 20 Stdn. mit Äthylendiamin gekocht. Danach wurden isoliert:

a) Zirka 45% als schwarzbraunes unlösliches Polymeres durch Abfiltrieren und Waschen des Niederschlages mit Wasser und verd. Salzsäure, 13,90% N.

b) Zirka 10% als wasserlöslicher, hygroskopischer Sirup im Waschwasser des Polymeren a, unlöslich in Alkohol, 11,67% N.

c) Zirka 5% als wasserlösliches Produkt beim Waschen des Polymeren a mit verd. Salzsäure, beim Eindampfen zersetzt, nicht analysiert.

d) Zirka 40% als gelber, hygroskopischer Niederschlag auf Zusatz des 10fachen Volumens Äther zum alkohol. Filtrat nach Abfiltrieren von a, 12,64% N.

Kondensation mit großem Diaminüberschuß

D-Glucuronsäurelacton wurde mit der 5fachen mol. Menge Hexamethyldiamin 24 Stdn. am Rückfluß gekocht, ohne daß eine Fällung eintrat. Auf Zusatz des 10fachen Volumens Äther zur kalten Lösung wurde ein hellbrauner, hygroskopischer und nicht schmelzbarer Sirup erhalten, der beim Lösen in heißem Methanol im Laufe mehrerer Stdn. zu einem in allen geprüften Lösungsmitteln unlöslichen Produkt kondensierte, 13,26% N.

1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-D-galacturonsäure-hydrat

5 g D-Galacturonsäure, 300 ccm trockenes Aceton und 1 ccm konz. Schwefelsäure wurden 24 Stdn. bei 20° geschüttelt, wobei die Galacturonsäure unter Acetonierung in Lösung ging. Hierauf wurde mit der berechneten Menge Anionenaustauscher versetzt (ein Überschuß würde nicht nur Sulfat-,

sondern auch Galacturonationen entfernen) und filtriert. Die Lösung wurde im Vak. zu einer festen Masse eingedampft, die beim Anreiben mit Chloroform in Nadeln kristallisierte. Es wurde einmal aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute 5,4 g (90%), Schmp. 158°, $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ (Chloroform, $c = 1$).

Dieselbe Verbindung erhielten *Edington* und *Percival*¹³ durch Oxydation von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-D-galactose.

1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-D-galacturonsäure-methylester

5,4 g der vorhergehenden Verbindung wurden in 30 ccm Äther aufgeschlämmt und mit einer äther. Diazomethanolösung bis zu bleibender Gelbfärbung versetzt. Unter Veresterung geht die Substanz nach kurzer Zeit in Lösung. Nach 1 Stund. Stehen bei 20° wurde von wenig Polymethylen abfiltriert und im Vak. eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl wurde mehrmals mit Wasser ausgewaschen.

Ausbeute 4,5 g gelbes Öl, $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ (Alkohol, $c = 2,25$), 11,2% OCH₃ (ber. 11,1% OCH₃), reagiert neutral, fast unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol.

Polymerenbildung über Diisopropyliden-galacturonsäureester

4,5 g 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-D-galacturonsäure-methylester wurden mit 0,9 g Hexamethyldiamin (1 Mol Diamin auf 2 Mol Ester) in 50 ccm Methanol 8 Stdn. am Rückfluß gekocht und die Lösung im Vak. zu einem gelblichen Sirup ($[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ in Alkohol, $c = 1$) eingedampft. Der Sirup wurde zur Abspaltung der Isopropylidengruppen 3 Tage bei 20° mit 2%iger Salzsäure stehen gelassen, die erhaltene Lösung mit einem Anionenaustauschersäurefrei gemacht und im Vak. eingedampft. Im erhaltenen sirupösen und neutralen Rückstand ließen sich nur sehr geringe Mengen nicht umgesetzter Methylester nachweisen.

0,5 g des Rückstandes wurden in 20 ccm Methanol am Rückfluß gekocht und in Abständen von 30 Min. je 0,02 g Hexamethyldiamin in 1 ccm Methanol (insgesamt 0,1 g Diamin) zugesetzt. Es konnten 0,24 g dunkelbraunes Polymer mit den früher beschriebenen Eigenschaften isoliert werden; 10,90% N.

¹³ R. A. Edington und E. E. Percival, J. Chem. Soc. London 1953, 2473.

Zur Berechnung der Wechselwirkungsenergie zwischen ungleichen Molekülen in binären flüssigen Mischungen*

Von

F. Kohler

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Maßgebend für die Größe der Wechselwirkungseffekte in Mischungen ist die Wechselwirkungsenergie w_{ab} zwischen zwei als isoliert betrachteten Molekülen der Spezies A bzw. B , und der Erfolg der theoretischen Interpretation der Wechselwirkungseffekte hängt zum Teil davon ab, wie weit w_{ab} aus Eigenschaften der reinen Komponenten A und B berechnet werden kann. Eine Betrachtung von Kuhn und Massini¹ weiter ausbauend, wird gezeigt, daß mit wenig zusätzlicher Mühe die Berechnung von w_{ab} viel besser den Ergebnissen der Londonschen Theorie² der Dispersionsenergie Rechnung tragen kann, als dies die in der Literatur üblichen Abschätzungen tun, und daß die so berechneten Wechselwirkungseffekte mit der Erfahrung wesentlich besser übereinstimmen. Dabei wurde sowohl das Modell der streng regulären Lösung³ als auch das Zellmodell⁴ als Grundlage für die Berechnung der Wechselwirkungseffekte verwendet.

Besteht eine der Komponenten aus Dipolmolekülen, so ist die für die Wechselwirkungseffekte verantwortliche Größe $w = 2w_{ab} - w_{aa} - w_{bb}$ temperaturabhängig; das Ausmaß der Temperaturabhängigkeit läßt sich mit guter Näherung nach

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ W. Kuhn und P. Massini, *Helv. Chim. Acta* **33**, 737 (1950).

² Zusammenstellung bei F. London, *Trans. Faraday Soc.* **33**, 8 (1937).

³ Zusammenstellung bei E. A. Guggenheim, *Mixtures*. Oxford. 1952.

⁴ Wir beziehen uns vor allem auf die Erweiterung des Modells für Moleküle

von ein wenig verschiedener Größe nach I. Prigogine und A. Bellemans, *Discuss. Faraday Soc.* **15**, 80 (1953).

der Theorie der Dipol-Dipolwechselwirkung eines Paares isoliert gedachter Moleküle berechnen, wie für das Modell der streng regulären Lösung gezeigt wird.

Schließlich werden an den von *Prigogine* und *Bellemans*⁴ für das Zellmodell angegebenen Formeln gewisse Korrekturen angebracht und deren Zweckmäßigkeit begründet.

1. Einleitung

Maßgebend für einen großen Teil der Wechselwirkungseffekte in flüssigen Mischungen ist die Energieänderung, die eintritt, wenn zwei Kontakte $A-B$ zwischen ungleichen Molekülen A bzw. B als Nachbarn auf Kosten von Kontakten zwischen gleichartigen Partnern ($A-A$ bzw. $B-B$) gebildet werden. Es ist zunächst zweckmäßig, diese Kontakte als von der Umgebung unbeeinflusst anzusehen, so wie es bei Gasmischungen der Fall sein wird. Nennen wir den beschriebenen Wechsel von Molekülnachbarn die „Einheitsreaktion“

$$A-A + B-B = 2 A-B \quad (1)$$

und die damit verbundene Energieänderung w ,

$$w = 2 w_{ab} - w_{aa} - w_{bb}, \quad (2)$$

(w_{ik} Wechselwirkungsenergie zwischen einem Molekül I und einem Molekül K im Gleichgewichtsabstand), so besteht eine der vordringlichsten Aufgaben der Theorie der Mischungen in der Vorhersage des Energieumsatzes w der Einheitsreaktion aus Eigenschaften der reinen Flüssigkeiten A bzw. B . Nun steht w_{aa} (und entsprechend auch w_{bb}) in einer einfachen Beziehung zur (inneren) Verdampfungsenergie $L'_a - RT$ (bzw. $L'_b - RT$), die um die äußere Verdampfungsarbeit RT verminderte Verdampfungswärme L' . Da in einer reinen Flüssigkeit (ein quasikristallines Modell ohne Löcher vorausgesetzt) bei der Verdampfung eines Moles $N_L z/2$ Kontakte zu lösen sind (N_L Loschmidtsche Zahl, z mittlere Koordinationszahl, der Faktor $1/2$ ist nötig, damit nicht jeder Kontakt, an dem zwei Moleküle beteiligt sind, doppelt gezählt wird), so ist

$$w_{aa} = -2 (L'_a - RT)/(z N_L). \quad (3)$$

Eine entsprechende Gleichung gilt für w_{bb} . Für die in Gl. (2) noch zu bestimmende Größe w_{ab} wird dann üblicherweise nach der *Berthelotschen* Beziehung

$$w_{ab} = \sqrt{w_{aa} w_{bb}} \quad (4)$$

eingesetzt, für w_{ab} also der geometrische Mittelwert zwischen w_{aa} und w_{bb} benutzt. Demgegenüber soll hier versucht werden, an Stelle von (4) einen theoretisch besser zu rechtfertigenden Ansatz einzuführen.

I. Ausschließliche Wirksamkeit von Dispersionskräften

Besitzen weder die Moleküle A noch die Moleküle B ein permanentes Dipolmoment, so ist für die Anziehung zwischen einem Molekülpaar lediglich die Dispersionsenergie verantwortlich. Dafür ergibt sich nach London²:

$$\left. \begin{aligned} \varepsilon_{aa, \text{Disp}} &= -\frac{3h}{4R_{aa}^6} \alpha_a^2 \nu_a, & \varepsilon_{bb, \text{Disp}} &= -\frac{3h}{4R_{bb}^6} \alpha_b^2 \nu_b, \\ \varepsilon_{ab, \text{Disp}} &= -\frac{3h}{2R_{ab}^6} \alpha_a \alpha_b \frac{\nu_a \nu_b}{\nu_a + \nu_b}. \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Hier bedeutet h die Plancksche Konstante, α_i die Polarisierbarkeit des Moleküls I , R_{ik} den Abstand zwischen den Molekülen I und K und ν_i eine charakteristische Frequenz des Moleküls I . Es ist dabei angenommen, daß sich die Dispersionskurven der beteiligten Komponenten durch einen einzigen die Frequenz ν_i enthaltenden Term darstellen lassen, und daß das molekulare Kraftfeld zentralsymmetrisch ist.

Nehmen wir an, daß für die sich aus Anziehung und Abstoßung zusammensetzende gesamte Wechselwirkungsenergie ein 6—12er-Gesetz gilt:

$$\varepsilon_{aa, \text{gesamt}} = G_{aa}/R_{aa}^{12} - A_{aa}/R_{aa}^6, \quad (6)$$

so folgt als Bedingung für den Gleichgewichtsabstand R_{aa}^* (vgl. Abb. 1)

$$A_{aa} = 2 G_{aa}/R_{aa}^{*6}. \quad (7)$$

Anstatt nun den Gleichgewichtsabstand durch Anziehungs- und Abstoßungsenergie auszudrücken, nehmen wir R_{aa}^* als empirisch gegeben an und können nun die theoretisch schwer zugängliche Abstoßungsenergie (im Gleichgewichtsabstand) durch die Dispersionsenergie ausdrücken. Damit wird

$$w_{aa} = \varepsilon_{aa}(R_{aa}^*) = -\frac{A}{2R_{aa}^6} = -\frac{3h}{8R_{aa}^{*6}} \alpha_a^2 \nu_a. \quad (8)$$

Entsprechende Gleichungen gelten für w_{bb} und w_{ab} . R_{aa}^* ist proportional zu $\sqrt[3]{V_a/N_L}$, wenn V_a das Molvolumen der Komponente A bedeutet. Der von Eins nicht sehr verschiedene Proportionalitätsfaktor hängt von

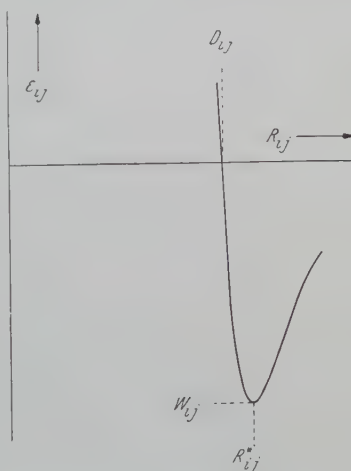


Abb. 1. Zur Definition der Größen W_{ij} , R_{ij}^* , D_{ij}

der Art der Packung ab. Ebenso kann R_{bb}^* durch V_b ausgedrückt werden. Für R_{ab}^* setzen wir an

$$R_{ab}^* = (R_{aa}^* + R_{bb}^*)/2. \quad (9)$$

Gl. (9) ist nicht nur der einfachste Ansatz, sondern auch durch experimentelle Untersuchungen an zweiten Virialkoeffizienten von Gasmischungen einfach gebauter Moleküle gestützt⁵. Die Polarisierbarkeiten α_i sind aus Angaben des Brechungsindex leicht zugänglich, wenn man sich mit den Daten für die Na-*D*-Linie begnügt. Auf die theoretisch zu fordernde Extrapolation zu langen Wellen wird man im allgemeinen verzichten. Bleibt noch die für jedes Molekül charakteristische Frequenz ν_i bzw. die für jedes Molekül charakteristische Energie $h \nu_i$. Diese läßt sich durch die Verdampfungswärme ausdrücken, wenn man in (8) für w_{aa} nach (3) einsetzt¹. Die Rechnung wird vereinfacht, wenn man in den charakteristischen Energieparameter u_i gleich einige Konstante miteinbezieht:

$$u_i = \frac{(V_i/N_L)^2}{\alpha_i^2} \frac{2}{z} \frac{L_i - RT}{N_L}. \quad (10)$$

Damit erhält man schließlich

$$\left. \begin{aligned} w_{aa} &= -\frac{\alpha_a^2}{(V_a/N_L)^2} u_a, & w_{bb} &= -\frac{\alpha_b^2}{(V_b/N_L)^2} u_b, \\ w_{ab} &= -\frac{2^6 \alpha_a \alpha_b}{\left[\left(\frac{V_a}{N_L}\right)^{1/3} + \left(\frac{V_b}{N_L}\right)^{1/3}\right]^6} \frac{2 u_a u_b}{u_a + u_b}. \end{aligned} \right\} \quad (11)$$

Auf diese Weise läßt sich w bei ausschließlicher Wirksamkeit von Dispersionskräften aus den Eigenschaften der reinen Komponenten (V_i , α_i , L'_i) ermitteln, wenn man dieselbe Koordination und Packungsart bei beiden Komponenten und bei der Mischung voraussetzen kann.

II. Eine der beiden Komponenten besitzt ein permanentes (ideales) Dipolmoment

Betrachten wir noch den Fall, daß eine der beiden Komponenten, sagen wir *A*, ein permanentes Dipolmoment μ_a besitzt. Das Dipolmoment soll dabei nur eine relativ schwache Störung des sonst kugelsymmetrischen Kraftfeldes verursachen; man soll den Dipol als punktförmig und im Zentrum des Moleküls gelegen voraussetzen können⁶, und es soll

⁵ J. O. Hirschfelder und W. E. Roseveare, J. Physic. Chem. **43**, 15 (1939). — E. A. Guggenheim und M. L. McGlashan, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **206**, 448 (1951). — T. Kihara und S. Koba, J. Physic. Soc. Japan **9**, 688 (1954).

⁶ Es soll sich also um die erste Art von Dipolmolekülen im Sinne der Unterscheidung von G. Scatchard [Ann. Rev. Physic. Chem. **3**, 265 (1952)] handeln. Das Zutreffen dieser Voraussetzung hängt aber nicht nur von den

R^3 klein gegen kT sein⁷. Unter diesen Umständen läßt sich die durch das Dipolmoment verursachte Induktionsenergie (zahlenmäßig ist unbedeutend)⁸ und Dipol-Dipol-Wechselwirkungsenergie⁹ leicht abgeben, wodurch sich Gl. (5) für die Anziehungsenergie eines Molekülpaars als Funktion des Abstandes ergänzt zu:

$$\left. \begin{aligned} \varepsilon_{aa} &= \varepsilon_{aa, \text{Disp}} - \frac{2\mu_a^2 \alpha_a}{R_{ab}^6} - \frac{2\mu_a^4}{3R_{aa}^6 kT}, & \varepsilon_{bb} &= \varepsilon_{bb, \text{Disp}}, \\ \varepsilon_{ab} &= \varepsilon_{ab, \text{Disp}} - \frac{\mu_a^2 \alpha_b}{R_{ab}^6}. \end{aligned} \right\} \quad (12)$$

auch in (12) die Anziehungsenergie zur Gänze proportional zu $1/R^{*6}$ ist, bedeutet die zusätzliche Berücksichtigung von Induktions- und Dipol-Dipol-Effekt nur eine Modifikation des Koeffizienten A in Gl. (6), (7) und (8). Damit erhält man für w :

$$w = w_{\text{Disp}} + \mu_a^2 \left(\frac{\alpha_a}{R_{aa}^{*6}} - \frac{\alpha_b}{R_{ab}^{*6}} \right) + \frac{\mu_a^4}{3R_{aa}^{*6} kT}. \quad (13)$$

abei muß man nun berücksichtigen, daß man zur Berechnung von w_{Disp} nur jenen Anteil der Verdampfungswärme L'_a verwenden darf, der von den Dispersionskräften herrührt: statt (10) muß man also setzen:

$$u_a = \frac{(V_a N_L)^2}{x_a^2} \left[\frac{2}{z} \frac{L'_a - RT}{N_L} - \frac{\mu_a^2 \alpha_a}{R_{aa}^{*6}} - \frac{\mu_a^4}{3R_{aa}^{*6} kT} \right]. \quad (14)$$

Nun erscheint es zweifellos gewagt, die Beziehungen für die zwischenmolekulare Wechselwirkungsenergie eines isolierten Molekülpaars auf

Eigenschaften des Dipolmoleküls, sondern auch von seiner Umgebung ab. Zum Beispiel kann man das Chloroformmolekül im Reinstoff oder in Mischung mit Tetrachlorkohlenstoff, Cyclohexan usw. weitgehend noch als idealen Dipol auffassen, nicht aber in Mischung mit Äther oder Aceton, nicht einmal in Mischung mit Benzol. Im Chloroformmolekül ist die ziemlich oberflächlich zu lokalisierende Teilladung des Dipols positiv, und daher verliert der Dipol seine „idealen“ Eigenschaften, sowie sehr oberflächlich lokalisierte negative Teilladungen anderer Moleküle in seine Nähe kommen können, wie die (hybridisierten) einsamen Elektronenpaare am Sauerstoff oder die durch Induktion leicht zu verschiebenden beweglichen Elektronen des Benzols.

⁷ Für $\mu_a = 1,0 D = 10^{-18}$ e. s. E., $R = 5 \cdot 10^{-8}$ cm und $T = 300^\circ \text{K}$ beträgt μ_a^2/R^3 ein Fünftel von kT . Die Dipoleffekte werden daher in Wirklichkeit bedeutender sein und vor allem schwächer als mit $1/R^6$ abklingen, als es bei Zutreffen von $\mu_a^2/R^3 \ll kT$ der Fall ist.

⁸ Die Berücksichtigung dieses Effektes geht auf *P. Debye* zurück. Wegen der relativen Bedeutung vgl. die Diskussion bei *London*, Anm. 2.

⁹ Die Berücksichtigung dieses Effektes wird meist mit *W. H. Keesom* verbunden. Vgl. auch *M. Reinganum*, Ann. Physik **38**, 649 (1912).

eine Flüssigkeit zu übertragen, wo die Molekülpaare unter dem Einfluß ihrer Umgebung stehen. Aber erstens ist es noch nicht möglich, den Einfluß der Umgebung befriedigend zu berücksichtigen, und zweitens erscheint es fraglich, ob dieser Einfluß sehr bedeutend ist. Die Dispersionskräfte werden im allgemeinen als additiv angesehen, zumindest, solange das Feld der Umgebung keine besondere Orientierung aufweist¹⁰. Nicht ganz so einfach ist es bei den Dipolkräften: Besitzen zwei Dipolmoleküle solche Orientierungen ihrer Momente, daß sie von einem dritten angezogen werden, so werden zwischen ihnen mehr abstoßende als anziehende Kräfte wirksam sein. Daher wird man erwarten, daß der Dipol-Dipol-Effekt in einer reinen Flüssigkeit im allgemeinen weniger zur Kohäsionsenergie beiträgt wie bei einem isolierten Molekülpaar. In unserem Beispiel, wo nur *A* ein Dipolmoment besitzt, sollte daher *w* bei Verringerung der Konzentration der Dipolkomponente ansteigen. Diese Erwartung findet sich zwar bestätigt; doch ist der Konzentrationsgang von *w* nicht sehr stark und könnte auch auf andere Effekte zurückzuführen sein. Andererseits ergibt sich für die auf das Dipolmoment zurückzuführende Kohäsionsenergie in reinen Dipolflüssigkeiten, die sich bei zusätzlichem Kenntnis der Dielektrizitätskonstanten abschätzen läßt¹¹, ein größerer statt kleinerer Wert gegenüber der Annahme der Additivität der Dipolkräfte. Nach all dem erscheint die Vernachlässigung des Einflusses der Umgebung auf die energetische Wechselwirkung eines Molekülpaars weniger schwerwiegend.

2. Vergleiche auf der Basis des streng regulären Modells

Das streng reguläre Modell³ setzt unter anderem voraus, daß die Packung der Moleküle bei beiden Komponenten und bei der Mischung

¹⁰ Vgl. die Diskussion in *J. H. Hildebrand* und *R. L. Scott*, *The Solubility of Nonelectrolytes*, 3rd ed., S. 56. Reinhold Publ. Co. 1950.

¹¹ *C. J. F. Böttcher*, *Theory of Electric Polarisation*, S. 153ff. Elsevier Publ. Co. 1952. So berechnet *Böttcher* für Chloroform als Beitrag des Dipols zur Verdampfungsenergie 0,24 bzw. 0,30 kcal/Mol, je nachdem, ob Näherungsformel (5.136) oder (5.138) verwendet wird. Demgegenüber beträgt der Beitrag des Dipols zur Verdampfungsenergie, berechnet unter der Annahme

der Additivität $\left(\text{das ist also die Größe } -W = -\frac{z N_L}{2} \left(\frac{\mu_a^2 \alpha_a}{R_{aa}^{*6}} + \frac{\mu_a^4}{3 R_{aa}^{*6} k T} \right) \right)$

nur 0,066 kcal/Mol. Für Chlorex haben wir für dieselbe Größe berechnet: Nach *Böttcher*, Gl. (5.136), 1,296 kcal/Mol; nach *Böttcher*, Gl. (5.138), 2,513 kcal/Mol; unter Annahme der Additivität 0,516 kcal/Mol. Die Tatsache, daß die Ergebnisse nach den beiden Näherungsformeln sehr schlecht übereinstimmen, läßt es möglich erscheinen, daß die Annahme der Additivität der Dipol-Wechselwirkungsenergien den Tatsachen immer noch am besten gerecht wird.

es selbe sei¹², und daß keine Volumänderung beim Mischen eintritt. Bei realen Systemen immer eine Volumänderung beim Mischen zu beobachten ist, wenn der Mischungsprozeß bei (praktisch) konstantem Druck vorgenommen wird, so sollen theoretische Vorhersagen auf der Basis des streng regulären Modells mit denjenigen experimentell bestimmten thermodynamischen Mischungsfunktionen verglichen werden, die sich auf einen Mischungsprozeß bei konstantem Volumen beziehen^{13, 14}. Im übrigen werden wir nur die nullte Näherung des Modells verwenden; das heißt, die sich aus der ersten Näherung des Modells ergebende Mischungsentropie, die aus der Ungleichwertigkeit der Kontakte resultiert, quantitativ unbedeutend, immer negativ und zu $x_a^2 x_b^2$ proportional ist, wird vernachlässigt (x_i Molenbruch der Komponente i). Dann ergibt die Theorie des Modells für die Größen ΔF_z (zusätzliche Freie, Helmholtzsche Mischungsentropie), $T \Delta S_{z,v}$ (Temperatur mal zusätzlicher Mischungsentropie, bezogen auf einen bei konstantem Volumen ablaufenden Mischungsprozeß), ΔU (Mischungsentropie = Mischungswärme bei konstantem Volumen):

$$\Delta F_z = \frac{z}{2} w N_L x_a x_b, \quad (15)$$

$$T \Delta S_{z,v} = -\frac{z}{2} T N_L \frac{dw}{dT} x_a x_b, \quad (16)$$

$$\Delta U = \frac{z}{2} N_L \left(w - T \frac{dw}{dT} \right) x_a x_b. \quad (17)$$

Eine Temperaturabhängigkeit von w ist nur dann gegeben¹⁵, wenn Dipol-

¹² Dazu ist mindestens erforderlich, daß das Verhältnis der Moleküladradien kleiner ist als 1,2 bzw. das Verhältnis der Molvolumina der beiden Komponenten kleiner ist als 2. Vgl. *R. H. Fowler und E. A. Guggenheim*, *Statistical Thermodynamics*, S. 351. Cambridge. 1939.

¹³ *G. Scatchard*, *Trans. Faraday Soc.* **33**, 160 (1937).

¹⁴ *A. Münster* machte den Autor darauf aufmerksam, daß auch der Vergleich mit den experimentellen Daten, die sich auf einen Mischungsprozeß bei konstantem Volumen beziehen, den Voraussetzungen des Modells nicht völlig gerecht wird. Denn bei einem solchen Mischungsprozeß ändert sich der äußere Druck sehr erheblich, und damit ändert man auch den Gleichgewichtsabstand der Moleküle voneinander. Daher müßte man z. B. gleichwertigen Kontakten in der Mischung eine andere Wechselwirkungsenergie zuschreiben wie im Reinstoff. — Dennoch ist es viel eher gerechtfertigt, die Voraussagen des Modells mit Daten zu vergleichen, die sich auf einen Mischungsprozeß bei konstantem Volumen beziehen, als mit Daten, die für einen Mischungsprozeß bei konstantem Druck ablaufenden Mischungsprozeß gelten. — Herrn Prof. *A. Münster* danke ich bestens für seine Mitteilung.

¹⁵ Die Möglichkeit einer Temperaturabhängigkeit von w hat zuerst *E. A. Guggenheim* (vgl. *Guggenheim*, *Mixtures*, Anm. 3) erörtert. Allerdings führte er dw/dT als einen rein empirischen Parameter ein, während hier diese Größe theoretisch begründet und vorhersagbar wird.

kräfte [vgl. Gl. (13)] auftreten. Bei ausschließlicher Wirksamkeit von Dispersionskräften gilt

$$T \Delta S_{z,v} = 0, \quad \Delta U = \Delta F_z. \quad (18)$$

Tabelle 1. Die Werte von ΔF_z (in cal/Mol) für äquimolare Konzentration und 25°C von den Systemen Benzol-Cyclohexan (I), Benzol-Tetrachlorkohlenstoff (II) und Cyclohexan-Tetrachlorkohlenstoff (III) im Vergleich zu theoretischen Voraussagen

System	$\Delta F_z, x = 0,5$ experimentell	$\Delta F_z, x = 0,5$ nach (11) + (15)	$\Delta F_z, x = 0,5$ nach (4) + (15)	$\Delta F_z, x = 0,5$ nach (19)	$T \Delta S_{z,v}^{x=0,5}$ experimentell
I.	76,8	41,6	0,31	22,6	73,2
II.	18,6	8,16	0,57	6,47	10,8
III.	16,9	13,2	0,05	4,81	8,4

In Tabelle 1 sind die experimentell bestimmten¹⁶ Größen ΔF_z für äquimolare Konzentration (2. Spalte) der Systeme Benzol-Cyclohexan, Benzol-Tetrachlorkohlenstoff, Cyclohexan-Tetrachlorkohlenstoff mit denjenigen Werten verglichen, die sich nach (11) und (15) ergeben (3. Spalte). In der 4. Spalte ist ΔF_z nach (4) und (15) berechnet. Man sieht, daß die Näherung (4) — das ist die Berechnung von w_{ab} aus dem geometrischen Mittelwert der Verdampfungsenergien, vgl. Gl. (3) — *vollkommen unzureichend* ist. In der 5. Spalte ist ΔF_z nach der Gleichung von Hildebrand¹⁷ berechnet. Hierbei handelt es sich im wesentlichen darum, daß statt von den Verdampfungsenergien von den entsprechenden Energiedichten δ_i^2 ausgegangen wird und diese für ungleichartige Kontakte geometrisch gemittelt werden:

$$\Delta F_z = \frac{x_a x_b V_a V_b}{x_a V_a + x_b V_b} (\delta_a - \delta_b)^2 \quad \delta_i = \left(\frac{L'_i - R T}{V_i} \right)^{1/2}. \quad (19)$$

Man sieht, daß diese Näherung zwar wesentlich besser ist wie die Näherung (4), aber der theoretisch fundierten Beziehung (11) eindeutig unterlegen ist. Auch in der Hildebrandschen Näherung gilt Gl. (18). Während daher nach allen bisher benützten Berechnungsmethoden $T \Delta S_{z,v}$ bei den in Tabelle 1 betrachteten Systemen gleich Null sein sollte, ist diese Größe in Wirklichkeit keineswegs zu vernachlässigen, wie die Spalte zeigt. Diese Diskrepanz zwischen Theorie und Erfahrung ebenso wie die verbleibende Differenz zwischen der 2. und 3. Spalte der Tabelle 1 dürfte aber nicht auf einer fehlerhaften Berechnung von w bzw. w_{ab} beruhen, sondern auf der Verwendung des streng regulären Modells. Tatsächlich

¹⁶ S. E. Wood und J. A. Gray, III, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3733 (1952) — D. S. Adcock und M. L. McGlashan, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **226** (1954).

¹⁷ Vgl. Hildebrand und Scott, Anm. 10.

vermag das Zellmodell (siehe später) einen Großteil der Unstimmigkeiten zu beseitigen.

Tabelle 2. Die Werte für ΔF_z , ΔU und $T \Delta S_{z,v}$ (in cal/Mol) für äquimolare Konzentration und 25° C von dem System Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff im Vergleich zu theoretischen Voraussagen

	experimentell	nach (13) + (15), (16), (17)	nach (19)
$\Delta F_z, x=0,5$	25,5	20,3	10,8
$\Delta U_{x=0,5}$	38,3	29,7	10,8
$T \Delta S_{z,v, x=0,5}$	12,8	9,4	0,0

Tabelle 3. Die Werte von ΔF_z , ΔU und $T \Delta S_{z,v}$ (in cal/Mol) für äquimolare Konzentration und 25° C von dem System Chlorex (β, β' -Dichlordiäthyläther)-Methylcyclohexan im Vergleich zu theoretischen Voraussagen

	experimentell	nach (13) + (15), (16), (17)	nach (19)
$\Delta F_z, x=0,5$	278	175	107
$\Delta U_{x=0,5}$	479	280	107
$T \Delta S_{z,v, x=0,5}$	201	105	0

In Tabelle 2 und 3 ist derselbe Vergleich für die Systeme Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff und Chlorex-Methylcyclohexan, die Dipolkomponenten enthalten, durchgeführt. Wieder finden sich in der 2. Spalte die experimentell gefundenen Werte^{18, 19} und in der 3. Spalte die nach unserer Berechnungsmethode ermittelten²⁰ [Gl. (13), (15), (16), (17)]. Die Näherung (4), da sowieso unzureichend, ist hier ausgelassen und in

¹⁸ Experimentelle Werte für Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff: *Adcock* und *McGlashan*, Anm. 16; *M. L. McGlashan, J. E. Prue* und *I. E. J. Sainsbury*, Trans. Faraday Soc. **50**, 1284 (1954); die zur Umrechnung auf einen Mischungsvorgang bei konstantem Volumen benötigten Koeffizienten der thermischen Ausdehnung und der Kompressibilität sind dem Tabellenwerk von *J. D'Ans* und *E. Lax*, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Berlin 1943, entnommen.

¹⁹ Experimentelle Werte für Chlorex-Methylcyclohexan: *L. Ebert, H. Tschamler* und *F. Kohler*, Mh. Chem. **82**, 63 (1951) [wegen deren Auswertung vgl. *F. Kohler*, J. Chem. Physics **23**, 1403 (1955)]; *H. Tschamler*, Mh. Chem. **79**, 223 (1948); für die Umrechnung auf einen bei konstantem Volumen ablaufenden Mischungsprozeß ist für die äquimolare Mischung für $\alpha/\chi = 10 \text{ atm} \cdot \text{grad}^{-1}$ angenommen worden.

²⁰ Dabei wurde $R^{*s} = V \sqrt{2/N_L}$ gesetzt. Ferner wurde $\mu_{\text{CHCl}_3} = 1,18 \text{ D}$, $\mu_{\text{Chlorex}} = 2,60 \text{ D}$ angenommen. Das Dipolmoment des Methylcyclohexans, das in der Nähe von 0,37 D liegen dürfte (dem Wert des Gruppenmomentes einer Methylgruppe), wurde gegenüber dem starken Dipolmoment von Chlorex vernachlässigt.

der 4. Spalte gleich das Ergebnis der Näherung (19) angegeben. Man sieht wieder die Überlegenheit der hier beschriebenen Methode; die verbleibenden Unstimmigkeiten würden sich bei Verwendung des Zellmodells zweifellos noch wesentlich vermindern.

3. Das Zellmodell für zwei Komponenten mit Molekülen ähnlicher Größe

Während das streng reguläre Modell annimmt, daß die Moleküle auf ihren Gitterplätzen festliegen, oder ihnen kleine Bewegungsvolumina rund um diese Gitterplätze zuschreibt, die von Mischungszustand und Temperatur unabhängig sind, führt das Zellmodell diese Bewegungsvolumina der Moleküle rund um ihre Gitterplätze explizit in die Rechnung ein²¹. Es ergibt sich unter gewissen Voraussetzungen (6—12er-Gesetz für zwischenmolekulare Wechselwirkungsenergie, Nachbarmoleküle in der Mitte ihrer Zellen — das heißt auf ihren Gitterplätzen — ruhend) eine Beziehung für die potentielle Energie des herausgegriffenen Moleküls als Funktion seiner Lage in der Zelle, das heißt als Funktion des Abstandes seines Schwerpunktes vom Mittelpunkt der Zelle. Diese Energiekurve hängt vom Mischungszustand (von der durchschnittlichen Zusammensetzung der Nachbarschaft) und von der Temperatur ab. Die Bewegungsmöglichkeiten der Moleküle rund um ihre Gitterplätze — das sind die Bewegungsvolumina — hängen also hier von Mischungszustand und Temperatur ab. Damit ergibt sich eine Volumänderung beim Mischen und eine Zustandsgleichung sowohl für Reinstoff wie Mischung. Ferner ergibt sich die potentielle Energie eines Moleküls im Mittelpunkt der Zelle, $\psi(0)$ (das ist für die bei Flüssigkeiten unterhalb ihres Siedepunktes in Betracht kommenden Temperaturen die Energie im Minimum der Energiekurve), eine Temperaturabhängigkeit, der wir im streng regulären Modell nur insofern unvollkommen Rechnung getragen haben, als wir nach Gl. (3) w_{ij} als zur Verdampfungsenergie proportional angesetzt haben.

Rechnet man nach diesem Modell die Freie Energie der aus N_a Molekülen aufgebauten reinen Flüssigkeit A sowie die Freie Energie der aus N_a A -Molekülen und N_b B -Molekülen aufgebauten Mischung aus, so erhält²² man für die molaren Größen

$$\begin{aligned} F_{aa} N_a &= - R T \left\{ \ln \sigma_a^{N_a} \Psi_{aa}^{N_a} e^{-N_a \psi_{aa}(0)/2 k T} \right\}, \\ F_{Mi} (N_a + N_b) &= \\ &= - R T \left\{ \ln \sigma_a^{N_a} \sigma_b^{N_b} \Psi_a^{N_a} \Psi_b^{N_b} \frac{(N_a + N_b)!}{(N_a! N_b!)} e^{-[N_a \psi_a(0) + N_b \psi_b(0)]/2 k T} \right\}. \end{aligned} \quad (20a)$$

²¹ J. E. Lennard-Jones und F. Devonshire, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A 163, 53 (1937); 165, 1 (1938). — J. G. Kirkwood, J. Chem. Physics 18, 380 (1950).

die σ_i sind vom Mischungszustand unabhängige Größen, die daher bei der dem Mischungsprozeß entsprechenden Differenzbildung herausfallen. spaltet man auch noch $\Delta F_{id} = RT (x_a \ln x_a + x_b \ln x_b)$ ab, so erhält man für ΔF_z^{22} :

$$\Delta F_z = -RT \left\{ x_a \ln \frac{\Psi_a}{\Psi_{aa}} + x_b \ln \frac{\Psi_b}{\Psi_{bb}} \right\} + \frac{N_L}{2} \{ x_a [\psi_a(0) - \psi_{aa}(0)] + x_b [\psi_b(0) - \psi_{bb}(0)] \}. \quad (20b)$$

Dabei bedeutet Ψ das Bewegungsvolumen — oder, wie es meist genannt wird, das freie Volumen — eines Moleküls, $\psi(0)$, wie schon erwähnt, die potentielle Energie des Moleküls, wenn es sich im Mittelpunkt seiner Zelle befindet. Der Index a bezieht sich auf eine von einem A -Molekül besetzte Zelle in der Mischung, der Index aa auf eine solche im Reinstoff, die also nur von A -Molekülen umgeben ist. Wie lassen sich aber die Ψ und ψ aus Daten der reinen Komponenten bilden?

a) *Kastenmodell für einen Reinstoff.* Beginnen wir mit den Ψ_{aa} und $\psi_{aa}(0)$ der reinen Komponente A . An Stelle der sich aus dem Zellmodell ergebenden Energiekurve setzen wir mit *Prigogine* und Mitarbeitern^{22, 4} vereinfachend einen kastenförmigen Potentialverlauf innerhalb einer Zelle an. Das heißt, das Potential soll konstant bleiben (ebener Boden des Kastens), solange der Molekülschwerpunkt von den Schwerpunkten der ruhenden Nachbarmoleküle weiter entfernt ist als dem Moleküldurchmesser (D der Abb. 1) entspricht, und unendlich steil ansteigen (senkrechte Wände des Kastens), sowie sich der Molekülschwerpunkt den Schwerpunkten der ruhenden Nachbarmoleküle auf die Distanz D genähert hat. Sowohl Tiefe [gegeben durch $\psi(0)$] wie Breite (gegeben durch Ψ) des Kastens werden mit dem Volumen und mit der Stärke der Energiewechselwirkung (Temperatur, Mischungszustand) variieren. Für Ψ ergibt sich²³

$$\Psi = \int_0^{a-D} 4\pi r^2 dr = \frac{4\pi}{3} (a-D)^3, \quad (21)$$

wenn a der Abstand der Zentren benachbarter Zellen bedeutet. a ist mit dem Zellenvolumen durch²⁴

$$a^3 = \frac{V}{N_L} \sqrt{2} \quad (22)$$

²² *I. Prigogine* und *V. Mathot*, J. Chem. Physics **20**, 49 (1952). — *I. Prigogine*, Theory of Solutions, North-Holland Publ. Co., in Vorbereitung. Der folgende Text muß aus Gründen der Verständlichkeit viele Gedankengänge der Arbeiten von *Prigogine* und Mitarbeitern wiederholen. Um diese Wiederholung deutlich zu kennzeichnen, wird Kleindruck verwendet.

²³ *Prigogine* und *Mathot*, Anm. 22, integrieren nur bis $(a-D)/2$ und erhalten daher für Ψ nur ein Achtel des angegebenen Wertes. Dieser Faktor geht jedoch in die Gleichungen für die Mischungsfunktionen und in die Zustandsgleichungen nicht ein, weshalb sich eine Diskussion darüber an dieser Stelle erübrigt.

²⁴ Man kann das folgendermaßen einsehen: Die Elementarzelle des kubisch flächenzentrierten Gitters, deren Seitenlänge $a/\sqrt{2}$ ist — a gleich dem Abstand nächster Nachbarn gesetzt —, faßt 4 volle Atomlagen. Es ist also $2/\sqrt{2} a^3 = 4 V/N_L$.

verbunden, wenn eine kubische Dichtestpackung ($z = 12$) vorausgesetzt wird. Die Tiefe des Kastens ist gegeben durch die Energiewechselwirkung des Moleküls in der Zelle mit allen seinen Nachbarn. Berücksichtigen wir einstweilen nur die nächsten Nachbarn (deren es z gibt), so ist

$$\psi(0) = z \varepsilon = z [G/a^{12} - A/a^6]. \quad (23)$$

Hierin lassen sich die Koeffizienten der Abstoßungs- und der Anziehungsenergie in bekannter Weise [vgl. Gl. (7) und (8)] durch den Abstand und die Energie im Minimum der Potentialkurve (vgl. Abb. 1) ausdrücken. Setzen wir für $z w_{aa} = -A_{aa}$ (da wir derzeit nur den Fall eines Reinstoffes diskutieren, werden wir den Index aa einstweilen noch weglassen), so erhalten wir

$$\psi(0) = A \left[-2 \left(\frac{R^*}{a} \right)^6 + \left(\frac{R^*}{a} \right)^{12} \right]. \quad (23a)$$

Während wir bei dem streng regulären Modell den Abstand zweier benachbarter Gitterplätze mit dem Gleichgewichtsabstand eines isolierten Molekülpaars identifiziert haben, können wir hier, wo die Variation der Zellgröße mit Temperatur usw. beachtet wird, korrekterweise zwischen dem Gleichgewichtsabstand eines isolierten Molekülpaars R^* (der in einer Flüssigkeit bei Beachtung nur der nächsten Nachbarn bei 0°K realisiert wäre) und dem Abstand der Zentren benachbarter Zellen a (der eine Funktion von T ist) unterscheiden.

Führen wir die Abkürzung α ein

$$\alpha = (R^*/a)^6 = R^{*6}/(V \sqrt{2/N_L})^2, \quad (24)$$

so erhalten wir schließlich

$$\psi(0) = -2 A \alpha + A \alpha^2. \quad (23b)$$

Verschiedene Autoren²⁵ haben nun auch den Einfluß nicht-nächster Nachbarn berechnet, der sich verständlicherweise im Anziehungsterm stärker auswirkt. Dadurch ändert sich der Faktor 2 zu 2,409 und der Faktor 1 im Abstoßungsterm zu 1,011:

$$\psi(0) = -2,409 A \alpha + 1,011 A \alpha^2. \quad (23c)$$

Jetzt müssen wir noch Gl. (21) etwas umschreiben:

$$\Psi = \frac{4 \pi R^{*3}}{3} \left(\frac{a}{R^*} - \frac{D}{R^*} \right)^3 = \frac{4 \pi R^{*3}}{3 \sqrt{\alpha}} \left[1 - \left(\frac{\alpha}{2} \right)^{1/6} \right]^3. \quad (25)$$

Dabei ist berücksichtigt, daß unter Zugrundelegung des 6—12er-Gesetzes (6) D und R^* durch

$$D^6 = R^{*6}/2 \quad (26)$$

verbunden sind (vgl. Abb. 1).

Durch (25) und (23c) sind Ψ und $\psi(0)$ durch die Konstanten A (die nun im Fall von Dipolkräften eine Temperaturfunktion werden kann²⁶) und R^* und durch die Größe α ausgedrückt, die nach (24) eine Funktion des Volumens

²⁵ J. E. Lennard-Jones und A. E. Ingham, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A 107, 636 (1925). — R. H. Wentorf, Jr., R. J. Buehler, J. O. Hirschfelder und C. F. Curties, J. Chem. Physics 18, 1484 (1950).

²⁶ Dieser Fall wird von A. Neckel und H. Volk, Mh. Chem. 88, 925 (1957), diskutiert.

und damit auch der Temperatur ist. Der Zusammenhang zwischen Volumen und Temperatur ergibt sich aus der Zustandsgleichung, die man erhalten kann, indem man die Freie Energie F_{aa} [siehe Gl. (20)] nach dem Volumen differenziert (man beachte $\partial\alpha/\partial V = -2\alpha/V$):

$$-\frac{\partial F_{aa}}{\partial V} = P = RT \left(\frac{\partial \ln \Psi_{aa}}{\partial V} - \frac{1}{2kT} \frac{\partial \psi_{aa}(0)}{\partial V} \right) = \\ = RT \frac{1}{V} \left[1 + \frac{(\alpha/2)^{1/6}}{1 - (\alpha/2)^{1/6}} - \frac{A}{kT} (2,409 \alpha - 2,022 \alpha^2) \right]. \quad (27)$$

Da wir an Mischungsprozessen bei konstantem, und zwar bei niederem Druck (1 Atm. = 0,024 cal/ccm und darunter) interessiert sind, so begehen wir für Flüssigkeiten keinen nennenswerten Fehler, wenn wir den Druck gleich Null setzen. Dann läßt sich (27) vereinfachen zu

$$\frac{kT}{A} = [1 - (\alpha/2)^{1/6}] [2,409 \alpha - 2,022 \alpha^2]. \quad (28)$$

Da der uns interessierende Temperaturbereich ziemlich eng ist (bei Verdampfungswärmen von 6 bis 10 kcal/Mol entspricht er A/kT -Werten zwischen 13 und 24, oder α -Werten zwischen 0,88 und 1,00), ist es von Vorteil, Gl. (28) rund um den Punkt $\alpha = 0,95$ zu entwickeln, indem man $\alpha = 0,95 - \varepsilon$ setzt:

$$\frac{kT}{A} = 0,0541 + 0,2391 \varepsilon + 0,0176 \varepsilon^2. \quad (28a)$$

Der Term in ε^2 beträgt wegen des geringen Koeffizienten und $\varepsilon \leq 0,07$ maximal ein halbes Prozent des linearen Termes. Daher läßt sich das quadratische Glied ohne nennenswerten Fehler vernachlässigen und wir erhalten schließlich (indem wir wieder $\varepsilon = 0,95 - \alpha$ setzen)

$$\alpha = 1,1763 - 4,1831 \frac{kT}{A}. \quad (28b)$$

Mit dieser Beziehung zwischen α und T lassen sich nun die Konstanten A und R^* aus Verdampfungsenergie und Molvolumen leicht errechnen. Es muß ja für jede Temperatur $\psi(0)$ gleich sein $-2(L' - RT)/N_L$. Setzt man anderseits in Gl. (23c) für α nach (28b) ein, so gewinnt man die Gleichung

$$L' - RT = 0,7174 N_L A - 0,0638 RT - 8,8454 (RT)^2 / (N_L A), \quad (29)$$

das ist eine quadratische Gleichung für $N_L A$. Setzt man den so gewonnenen Wert von A in Gl. (28b) ein, so erhält man α und damit nach (24) mit dem experimentell bestimmbaren Molvolumen auch R^* .

Obwohl die Temperaturabhängigkeit der Verdampfungswärme durch Gl. (29) und die Temperaturabhängigkeit des Volumens durch Gl. (28b) berücksichtigt ist, ist es doch zweckmäßig, experimentelle Werte von L' und V in der Nähe der Temperatur zu verwenden, für die man die Werte von A und R^* benötigt. Denn die durch (29) bzw. (28b) gegebene Temperaturabhängigkeit von L' und V ist schwächer (etwa halb so groß), als der Erfahrung entspricht.

Wir notieren noch den expliziten Ausdruck für V als Funktion von T , wie er aus (28b) folgt, wenn man in

$$V = \frac{R^* N_L / \sqrt{2}}{(1,1763 - 4,1831 k T / \Lambda)^{1/2}}$$

für $k T / \Lambda = 0,054 - \varepsilon'$ setzt, die Wurzel in Potenzen von ε' entwickelt²⁷, die höheren Glieder vernachlässigt und wieder $\varepsilon' = 0,054 - k T / \Lambda$ rücksubstituiert:

$$V = \frac{N_L R^*}{\sqrt{2}} (0,9039 + 2,2574 k T / \Lambda). \quad (30)$$

b) *Kastenmodell für Mischungen.* Hier gilt für jede Kontaktsorte eine andere Potentialkurve (vgl. Abb. 1). Der Gleichgewichtsabstand R_{ab}^* und die Tiefe des Energieminimums w_{ab} (bzw. der davon abgeleiteten Parameter $\Lambda_{ab} = -z w_{ab}$) der Potentialkurve für die ungleichartigen Kontakte wird genau so wie im ersten Kapitel durch die Parameter der Potentialkurven für gleichartige Kontakte ausgedrückt (ausschließliches Vorhandensein von Dispersionskräften vorausgesetzt):

$$R_{ab}^* = (R_{aa}^* + R_{bb}^*)/2, \quad (9)$$

$$\Lambda_{ab} = \frac{\alpha_a \alpha_b}{R_{ab}^{*6}} \frac{u'_a + u'_b}{2 u'_a u'_b}, \quad u'_a = \Lambda_{aa} R_{aa}^{*6} / \alpha_a^2. \quad (11a)$$

Die in diesem Kapitel nur in Gl. (11a) verwendeten Bezeichnungen für die Polarisierbarkeiten der Reinstoffe α_i dürfen nicht verwechselt werden mit den Abkürzungen α [definiert durch Gl. (24) und (32)].

Die durch Gl. (22) gegebene Beziehung zwischen Zellendurchmesser und Molvolumen trifft bei Mischungen nur dann zu, wenn die von A -Molekülen besetzten Zellen ebenso groß sind wie die von B -Molekülen besetzten, was im allgemeinen nicht der Fall sein wird. Bezeichnen wir den Durchmesser einer Zelle eines A -Moleküls a_a , den einer B -Zelle a_b , so tritt in Mischungen an Stelle von (22)

$$\frac{V}{N_L} \sqrt{2} = x_a a_a^3 + x_b a_b^3. \quad (31)$$

Sowohl a_a als auch a_b variieren mit der Konzentration. Den verschiedenen Werten von a_a und a_b entsprechend müssen wir nun auch zwischen α_a und α_b unterscheiden, wobei z. B. α_a definiert ist durch

$$\alpha_a = (R_{aa}^* / a_a)^6. \quad (32)$$

An Stelle von Gl. (23c) tritt nun

$$\begin{aligned} \psi_a(0) = x_a \Lambda_{aa} & \left[-2,409 \left(\frac{R_{aa}^*}{a_a} \right)^6 + 1,011 \left(\frac{R_{aa}^*}{a_a} \right)^{12} \right] + \\ & + x_b \Lambda_{ab} \left[-2,409 \left(\frac{R_{ab}^*}{a_a} \right)^6 + 1,011 \left(\frac{R_{ab}^*}{a_a} \right)^{12} \right]. \end{aligned} \quad (33)$$

²⁷ Diese Entwicklung ist der Grund, warum Gl. (30) von der entsprechenden Gleichung von *Prigogine* und *Mathot*, Anm. 22, abweicht.

Dabei ist vorausgesetzt, daß ein herausgegriffenes A -Molekül im Durchschnitt von $z x_a$ A -Molekülen und $z x_b$ B -Molekülen umgeben ist. Damit ist nicht nur angenommen, daß insgesamt dieselbe Zahl an AA , BB und AB Kontakten existiert wie in einer idealen Mischung, sondern es sind auch Schwankungen der lokalen Konzentration vernachlässigt²⁸. Mit Einführung der Abkürzung

$$\lambda = (R_{ab}^*/R_{aa}^*)^6 \quad (34)$$

läßt sich Gl. (33) noch umschreiben:

$$\psi_a(0) = -2,409 \alpha_a (x_a \cdot 1_{aa} + x_b \cdot 1_{ab} \lambda) + 1,011 \alpha_a^2 (x_a \cdot 1_{aa} + x_b \cdot 1_{ab} \lambda^2). \quad (33a)$$

Ebenso ergibt sich mit

$$\mu = (R_{ab}^*/R_{bb}^*)^6, \quad (35)$$

$$\psi_b(0) = -2,409 \alpha_b (x_a \cdot 1_{ab} \mu + x_b \cdot 1_{bb}) + 1,011 \alpha_b^2 (x_a \cdot 1_{ab} \mu^2 + x_b \cdot 1_{bb}). \quad (33b)$$

Um $\psi_a = \frac{4\pi}{3} (a_a - \bar{D}_a)^3$ ausdrücken zu können, braucht man einen Mittelwert für D . Die einfachste Annahme ist ein arithmetisches Mittel, entsprechend

$$\bar{D}_a = x_a D_{aa} + x_b D_{ab} = (x_a R_{aa}^* + x_b R_{ab}^*)/\sqrt[6]{2} = \frac{R_{aa}^*}{\sqrt[6]{2}} (x_a + x_b \lambda^{1/6}). \quad (36)$$

Damit erhält man an Stelle von Gl. (25):

$$\left. \begin{aligned} \psi_a &= \frac{4\pi R_{aa}^*}{3\sqrt[6]{\alpha_a}} \left[1 - \left(\frac{\alpha_a}{2} \right)^{1/6} (x_a + x_b \lambda^{1/6}) \right]^3, \\ \psi_b &= \frac{4\pi R_{bb}^*}{3\sqrt[6]{\alpha_b}} \left[1 - \left(\frac{\alpha_b}{2} \right)^{1/6} (x_a \mu^{1/6} + x_b) \right]^3. \end{aligned} \right\} \quad (37)$$

Während bei einem Reinstoff die Zustandsgleichung bei dem Druck Null [Gl. (28)] V und damit α in Termen von A und der Temperatur auszudrücken gestattet, liefert die Zustandsgleichung bei der Mischung (für $P = 0$)

$$\frac{\partial F_{\text{Mi}}}{\partial V} = 0 \quad (38)$$

nur eine Beziehung zwischen α_a , α_b einerseits und einer Temperaturfunktion, die aus Daten der Reinstoffe berechnet werden kann, anderseits. Man benötigt daher noch eine zweite Beziehung zwischen α_a und α_b . Deswegen werden diese Parameter so festgesetzt, daß die Freie Energie einen Minimalwert annimmt. Da α_a und α_b durch Gl. (31) miteinander verbunden sind, muß diejenige Kombination zwischen ihnen gesucht werden, deren Variation bei konstantem Volumen die Variation der Freien Energie Null werden läßt:

$$\delta F(\alpha_a, \alpha_b, T) = 0 = \left[\left(\frac{\partial F}{\partial \alpha_a} \right)_{\alpha_b, T} + \left(\frac{\partial F}{\partial \alpha_b} \right)_{\alpha_a, T} \left(\frac{\partial \alpha_b}{\partial \alpha_a} \right)_V \right] \delta \alpha_a. \quad (39)$$

Anderseits läßt sich wegen Gl. (31) α_b als Funktion von α_a und V aus-

²⁸ Wegen einer Diskussion dieser und anderer Mittelwertbildungen vgl. J. S. Rowlinson, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **214**, 192 (1952).

drücken und damit die Freie Energie als Funktion von α_a , V und T . Gl. (38) läßt sich daher umschreiben:

$$\left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_{\alpha_a, T} = 0 = \left(\frac{\partial F}{\partial \alpha_b}\right)_{\alpha_a, T} \left(\frac{\partial \alpha_b}{\partial V}\right)_{\alpha_a}. \quad (40)$$

Da $(\partial \alpha_b / \partial V)_{\alpha_a}$ von Null verschieden ist, ergibt sich

$$(\partial F_{Mi} / \partial \alpha_b)_{\alpha_a, T} = 0, \quad (41)$$

und nach Einsetzen dieser Beziehung in Gl. (39) folgt ebenso

$$(\partial F_{Mi} / \partial \alpha_a)_{\alpha_b, T} = 0. \quad (42)$$

Anwendung dieser Beziehungen auf Gl. (20a) und Einsetzen der in Gl. (33a), (33b) und (37) angegebenen Ausdrücke für die $\psi_i(0)$ und die Ψ_i führt auf

$$0 = - \frac{1}{1 - \left(\frac{\alpha_a}{2}\right)^{1/6} (x_a + x_b \lambda^{1/6})} + \frac{2,409 (x_a \Lambda_{aa} + x_b \Lambda_{ab} \lambda) \alpha_a}{k T} - \frac{2,022 (x_a \Lambda_{aa} + x_b \Lambda_{ab} \lambda^2) \alpha_a^2}{k T} \quad (43)$$

und eine analoge Gleichung ergibt sich für α_b .

Für eine genaue Ausrechnung empfiehlt es sich, bereits in Gl. (43) bzw. der analogen Gleichung für α_b die Konstanten einzusetzen und so α_a und α_b für jede Konzentration und Temperatur zu ermitteln. Setzt man dann diese Werte in Gl. (20b) ein, so erhält man aus $\Delta F_z(V, T)$ die Größe $\Delta G_z(P = 0, T)$, da wir ja nun das Volumen durch Druck und Temperatur ausgedrückt haben und den speziellen Wert Null für den Druck vorgegeben haben. Differentiation von ΔG_z nach der Temperatur gibt dann die (negative) zusätzliche Entropieänderung $-\Delta S_z$ für einen Mischungsprozeß bei dem konstanten Druck Null, woraus im Verein mit ΔG_z die Mischungswärme ΔH abgeleitet werden kann.

Um jedoch für eine allgemeine Diskussion geschlossene Formeln zu erhalten, führen wir die (kleinen) Größen

$$\varrho = (R_{bb}^* - R_{aa}^*) / R_{aa}^*, \quad (44)$$

$$\delta = (\Lambda_{bb} - \Lambda_{aa}) / \Lambda_{aa}, \quad (45)$$

$$\theta = [\Lambda_{ab} - (\Lambda_{aa} + \Lambda_{bb}) / 2] / \Lambda_{aa} \quad (46)$$

ein. Entwickelt man nun Gl. (43) nach diesen Größen und vernachlässigt Terme von dritter und höherer Ordnung, und sucht man für die α_i eine lineare Beziehung in T zu erhalten, die für $\alpha_i = 0,95$ exakt gilt [genau so, wie man von Gl. (28) zu Gl. (28b) gekommen ist]²⁹, so erhält man

²⁹ Diese Entwicklung um $\alpha_i = 0,95$ ist zu Unrecht von *R. L. Scott*, Discuss. Faraday Soc. **15**, 48 (1953), kritisiert worden. Die von *Scott* beanstandete Inkonsistenz der alten Gleichungen von *Prigogine* und *Mathot*, Anm. 22, beruhte vielmehr darauf, daß diese Autoren zunächst ΔF_z bei

$$\left. \begin{aligned}
 \epsilon_a &= 1,1763 - 3,4342 x_b \varrho - 3,1426 x_a x_b \varrho \theta - 1,5713 x_a x_b \varrho \delta - \\
 &\quad - 13,3543 x_b \varrho^2 + 23,3208 x_b^2 \varrho^2 - \\
 &\quad - 4,1831 \frac{kT}{A_a} (1 - 2,5797 x_b \varrho - 5,0761 x_a x_b \varrho \theta - \\
 &\quad - 2,5381 x_a x_b \varrho \delta - 12,5738 x_b \varrho^2 + 37,2106 x_b^2 \varrho^2), \\
 \epsilon_b &= 1,1763 + 3,4342 x_a \varrho + 3,1426 x_a x_b \varrho \theta - 1,5713 x_a x_b \varrho \delta - \\
 &\quad - 16,7885 x_a \varrho^2 + 23,3208 x_a^2 \varrho^2 - \\
 &\quad - 4,1831 \frac{kT}{A_b} (1 + 2,5797 x_a \varrho + 5,0761 x_a x_b \varrho \theta - \\
 &\quad - 2,5381 x_a x_b \varrho \delta - 15,1535 x_a \varrho^2 + 37,2106 x_a^2 \varrho^2).
 \end{aligned} \right\} \quad (47)$$

Dabei wurden die Abkürzungen

$$\left. \begin{aligned}
 A_a &= x_a A_{aa} + x_b A_{ab}, \\
 A_b &= x_a A_{ab} + x_b A_{bb}
 \end{aligned} \right\} \quad (48)$$

verwendet. Die zu (30) entsprechenden Gleichungen sind:

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{1}{\sqrt{\alpha_a}} &= \left(\frac{a_a}{R_{aa}^*} \right)^3 = 0,9039 (1 + 1,4435 x_b \varrho + 1,4514 x_a x_b \varrho \theta + \\
 &\quad + 0,7257 x_a x_b \varrho \delta + 5,4287 x_b \varrho^2 - 3,0112 x_b^2 \varrho^2) + \\
 &\quad + 2,2574 \frac{kT}{A_a} (1 + 1,9204 x_b \varrho - 1,9262 x_a x_b \varrho \theta - \\
 &\quad - 0,9631 x_a x_b \varrho \delta + 6,2869 x_b \varrho^2 - 15,2964 x_b^2 \varrho^2), \\
 \frac{1}{\sqrt{\alpha_b}} &= \left(\frac{a_b}{R_{bb}^*} \right)^3 = 0,9039 (1 - 1,4435 x_a \varrho - 1,4514 x_a x_b \varrho \theta + \\
 &\quad + 0,7257 x_a x_b \varrho \delta + 6,8722 x_a \varrho^2 - 3,0112 x_a^2 \varrho^2) + \\
 &\quad + 2,2574 \frac{kT}{A_b} (1 - 1,9204 x_a \varrho + 1,9262 x_a x_b \varrho \theta - \\
 &\quad - 0,9631 x_a x_b \varrho \delta + 8,2073 x_a \varrho^2 - 15,2964 x_a^2 \varrho^2).
 \end{aligned} \right\} \quad (49)$$

Berücksichtigt man die Gl. (22) und (30) einerseits, die für die Reinstoffe gelten, und die Gl. (31) und (49) andererseits, die für die Mischung gelten, so folgt für die Volumänderung beim Mischen

konstantem Volumen nach der Temperatur differenziert haben und in das so erhaltene $\Delta S_{z,v}$ die Zustandsgleichung für den Druck Null eingesetzt haben. In der Arbeit von *I. Prigogine, A. Bellemans und A. Englert-Chvoles*, *J. Chem. Physics* **24**, 518 (1956), wird jedoch bereits korrekterweise in ΔF_z die Zustandsgleichung für den Druck Null eingesetzt und dann erst das so erhaltene ΔG_z ($P = 0, T$) nach T differenziert, was nun ΔS_z für den Druck Null ergibt.

$$\begin{aligned} \Delta V &= \frac{N_L R_{aa}^*{}^3}{\sqrt{2}} \left[x_a \left(\frac{1}{\sqrt{\alpha_a}} - \frac{1}{\sqrt{\alpha_{aa}}} \right) + x_b \left(\frac{1}{\sqrt{\alpha_b}} - \frac{1}{\sqrt{\alpha_{bb}}} \right) (1 + \varrho)^3 \right] = \\ &= \frac{N_L R_{aa}^*{}^3}{\sqrt{2}} \left\{ 0,9039 x_a x_b [4,9592 \varrho^2 + 0,7257 \varrho \delta + 1,4514 (x_a - \right. \\ &\quad \left. - x_b) \varrho \theta] + 2,2574 k T \left[\left(\frac{x_a}{A_a} + \frac{x_b}{A_b} - \frac{x_a}{A_{aa}} - \frac{x_b}{A_{bb}} \right) + \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \frac{x_a x_b}{A_{ab}} (-6,5634 \varrho^2 + 1,4971 \varrho \delta - 3 \varrho \theta) \right] \right\}. \quad (50) \end{aligned}$$

Um ΔG_z zu erhalten, muß man die durch Gl. (47) gegebenen α_i in die $\psi_i(0)$ [Gl. (33a) und (33b)] und Ψ_i [Gl. (37)] einsetzen, diese zusammen mit den $\psi_{ii}(0)$ [Gl. (23c)] und Ψ_{ii} [Gl. (25)] der Reinstoffe in ΔF_z [Gl. (20b)] einsetzen und nach ϱ , δ und θ entwickeln:

$$\begin{aligned} \Delta G_z &= -\frac{N_L}{2} 1,435 \Delta A + N_L A_{ab} x_a x_b [6,373 \varrho^2 - 0,002 \varrho \delta - \\ &\quad - 0,004 (x_a - x_b) \varrho \theta] - R T x_a x_b [66,242 \varrho^2 + 7,973 \varrho \delta + \\ &\quad + 15,946 (x_a - x_b) \varrho \theta] - 10,029 \frac{(R T)^2}{N_L} \left(\frac{x_a}{A_a} + \frac{x_b}{A_b} - \frac{x_a}{A_{aa}} - \frac{x_b}{A_{bb}} \right) + \\ &\quad + \frac{(R T)^2}{N_L A_{ab}} x_a x_b [131,953 \varrho^2 + 53,438 \varrho \delta + 106,873 (x_a - x_b) \varrho \theta]. \quad (51) \end{aligned}$$

Dabei wurde die Abkürzung

$$\Delta A = x_a x_b (2 A_{ab} - A_{aa} - A_{bb}) \quad (52)$$

verwendet, die also dem Ausdruck $zw x_a x_b$ entspricht. Der erste Term der rechten Seite von Gl. (51) entspricht daher dem Ausdruck für ΔF_z nach dem streng regulären Modell [Gl. (15)]. Der Faktor 1,435 kommt daher, daß bei der Rechnung nach dem streng regulären Modell nur nächste Nachbarn berücksichtigt wurden, hier jedoch auch den Wirkungen nichtnächster Nachbarn Rechnung getragen wurde [durch die Faktoren 2,409 und 1,011 in Gl. (23c)]. Differentiation von Gl. (51) nach T ergibt:

$$\begin{aligned} T \Delta S_z &= + R T x_a x_b [66,242 \varrho^2 + 7,973 \varrho \delta + 15,946 (x_a - x_b) \varrho \theta] + \\ &\quad + 20,058 \frac{(R T)^2}{N_L} \left(\frac{x_a}{A_a} + \frac{x_b}{A_b} - \frac{x_a}{A_{aa}} - \frac{x_b}{A_{bb}} \right) - \\ &- \frac{2(R T)^2}{N_L A_{ab}} x_a x_b [131,953 \varrho^2 + 53,438 \varrho \delta + 106,873 (x_a - x_b) \varrho \theta]. \quad (53) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta H &= -\frac{N_L}{2} 1,435 \Delta A + \\ &\quad + N_L A_{ab} x_a x_b [6,373 \varrho^2 - 0,002 \varrho \delta - 0,004 (x_a - x_b) \varrho \theta] + \\ &\quad + 10,029 \frac{(R T)^2}{N_L} \left(\frac{x_a}{A_a} + \frac{x_b}{A_b} - \frac{x_a}{A_{aa}} - \frac{x_b}{A_{bb}} \right) - \\ &- \frac{(R T)^2}{N_L A_{ab}} x_a x_b [131,953 \varrho^2 + 53,438 \varrho \delta + 106,873 (x_a - x_b) \varrho \theta]. \quad (54) \end{aligned}$$

Es ist nun die Frage zu beantworten, welcher Fehler in die Gl. (50), (51), (53) und (54) durch die Entwicklung nach ϱ , δ und θ eingeführt wurde. Deswegen ist in Tabelle 4 an Hand des Systems Benzol-Cyclohexan ein Vergleich zwischen Werten für ΔG_z und ΔV gebracht, die einerseits nach (50) und (51), anderseits exakt numerisch aus (43) gewonnen wurden. Die Berechnung nach (50) und (51) wird detailliert angegeben, um gleichzeitig die relative Bedeutung der einzelnen Terme für dieses Beispiel mit vergleichsweise großem ϱ hervortreten zu lassen. Ferner werden in Tabelle 4 auch die Werte angegeben, die mit denselben Konstanten aus den von *Prigogine* und *Bellemans*⁴ angegebenen Gleichungen berechnet wurden³⁰. Diese entsprechen schlechteren Näherungen (vgl. Anm. 29), was Tabelle 4 bestätigt. Wie aus der numerischen

Tabelle 4. Die Berechnung von ΔG_z und ΔV (in cal/Mol bzw. cem/Mol) für äquimolare Konzentration und 25° C von dem System Benzol-Cyclohexan nach verschiedenen Näherungen des Zellmodells

$\Delta G_z, x = 0,5$	exakt numerisch aus (43)	nach (51) bzw. (50)	nach <i>Prigogine</i> und <i>Bellemans</i> (Anm. 4)
Terme unabhängig von ϱ :			
unabhängig von T		+ 42,14	+ 42,14
proportional T^2		— 1,78	— 1,92
Terme abhängig von ϱ :			
unabhängig von T		+ 74,54	+ 75,54
proportional T		— 41,28	— 48,78
proportional T^2		+ 4,09	+ 15,43
	+ 75,88	+ 77,71	+ 82,41
$\Delta V_x = 0,5$			
Terme unabhängig von ϱ ..		+ 0,059	+ 0,053
Terme abhängig von ϱ :			
unabhängig von T		+ 0,407	+ 0,338
proportional T		— 0,080	— 0,106
	+ 0,367	+ 0,386	+ 0,285

Ausrechnung hervorgeht und hier nur zum Teil aus der Übereinstimmung im Fall von ΔV erschen werden kann, sind unsere Näherungen auch noch gut für den zu T^2 proportionalen Term, wo die Näherung von *Prigogine* und *Bellemans* besonders ungünstig ist. Das führt dazu, daß die nach

³⁰ *Prigogine* und *Bellemans*, Anm. 4, erhalten nach ihren Gleichungen für eine äquimolare Konzentration beim System Benzol-Cyclohexan $\Delta G_z = 65$ cal/Mol, während wir in Tabelle 4 $\Delta G_z = 82$ cal/Mol nach denselben Gleichungen berechnet haben. Die Ursache des Unterschiedes liegt vor allem darin, daß wir A_{ab} nach (11a) berechnet haben, während *Prigogine* und *Bellemans* $A_{ab} = \sqrt{A_{aa} A_{bb}}$ gesetzt haben.

Prigogine und *Bellemans* berechneten $T \Delta S_z$ -Werte wesentlich zu tief herauskommen, während Gl. (53) nur wenig zu hohe Werte ergibt. Die qualitativen Feststellungen von *Prigogine* und *Bellemans* werden durch die hier gegebenen Korrekturen jedoch vollkommen bestätigt.

4. Vergleiche auf der Basis des Zellmodells

Zum Vergleich zwischen den Gl. (50), (51), (53) und (54) und experimentellen Daten dient Tabelle 5. Die Beispiele decken einen beträcht-

Tabelle 5. Die Werte von ΔG_z , H , $T \Delta S_z$ und ΔV (in cal/Mol bzw. cm/Mol) verschiedener Systeme für äquimolare Konzentration (experimentelle Daten nach Anm. 16 und 33) im Vergleich zu theoretischen Voraussagen

System	Mischungsfunktion	experimentell	nach (50) bis (54)
Benzol-Cyclohexan, 25° C $\varrho = 0,0663$ $\delta = -0,0234$	$\Delta G_z, x=0,5$	75,9	77,7
	$\Delta H_{x=0,5}$	193	114,4
	$T \Delta S_z, x=0,5$	117,1	36,7
	$\Delta V_{x=0,5}$	+ 0,653	+ 0,386
Benzol-Tetrachlor- kohlenstoff, 25° C $\varrho = 0,0264$ $\delta = -0,0321$	$\Delta G_z, x=0,5$	19,5	13,8
	$\Delta H_{x=0,5}$	26,0	19,4
	$T \Delta S_z, x=0,5$	6,5	5,6
	$\Delta V_{x=0,5}$	+ 0,015	+ 0,049
Cyclohexan-Tetrachlor- kohlenstoff, 25° C $\varrho = 0,0388$ $\delta = +0,0089$	$\Delta G_z, x=0,5$	16,8	25,7
	$\Delta H_{x=0,5}$	35,5	38,5
	$T \Delta S_z, x=0,5$	18,7	12,8
	$\Delta V_{x=0,5}$	+ 0,164	+ 0,160
Benzol-Neopentan, 0° C $\varrho = 0,078$ $\delta = -0,349$	$\Delta G_z, x=0,5$	150	145,4
	$\Delta H_{x=0,5}$		172,4
	$T \Delta S_z, x=0,5$		27,0
	$\Delta V_{x=0,5}$	- 0,51	- 0,270
Tetrachlorkohlenstoff- Neopentan, 0° C $\varrho = 0,0503$ $\delta = -0,3272$	$\Delta G_z, x=0,5$	80	95,0
	$\Delta H_{x=0,5}$		98,6
	$T \Delta S_z, x=0,5$		3,6
	$\Delta V_{x=0,5}$	- 0,54	- 0,367
Cyclohexan-Neopentan, 0° C $\varrho = 0,011$ $\delta = -0,333$	$\Delta G_z, x=0,5$	37	80,1
	$\Delta H_{x=0,5}$		67,6
	$T \Delta S_z, x=0,5$		- 12,5
	$\Delta V_{x=0,5}$	- 1,16	- 0,356

lichen Bereich der möglichen ϱ - und δ -Werte. Wenn auch die numerische Übereinstimmung, speziell bei den Systemen Benzol-Cyclohexan und Neopentan-Cyclohexan, noch immer zu wünschen übrig läßt, so ist sie doch besser, als auf der Basis anderer Modelle zu erreichen ist³¹. Es

³¹ *Prigogine*, *Bellemans* und *Englert-Chwoles*, Anm. 29, haben eine andere Verbesserung des Zellmodells vorgenommen: Anstatt das freie Volumen

läßt sich schwer angeben, welche Ursachen für die noch verbleibenden Differenzen zwischen Theorie und Experiment verantwortlich zu machen sind. Die Näherung des Kastenpotentials scheint dafür verantwortlich zu sein, daß die negativen ΔV -Werte (die Volumkontraktionen) zahlenmäßig zu klein vorausgesagt werden³².

Herrn *A. Kosak* und Fräulein *M. Jensik* danke ich für die Überprüfung der numerischen Berechnungen.

Nach dem Kastenmodell auszudrücken, benützen sie das Theorem der korrespondierenden Zustände, um die Variation des freien Volumens beim Mischungsprozeß in Termen der reinen Komponenten zu beschreiben. Damit erreichen sie numerisch ähnlich günstige Resultate wie die in Tabelle 5 gebrachten. Der Vorteil unserer Verbesserung [Benützung von Gl. (11a) zur Berechnung von A_{ab} und Entwicklung der Zustandsgleichung um $x_i = 0,95$] liegt in der sicheren, mit dem Modell konsistenten Methode der Konstantenbestimmung [Gl. (29)].

³² Für diesen Sachverhalt spricht die Arbeit von *J. A. Pople*, Trans. Faraday Soc. **49**, 591 (1953).

³³ *V. Mathot* und *A. Desmyter*, J. Chem. Physics **21**, 782 (1953).

Elektrolyt- (Neutralsalz-) Wirkung und „Ionenradien“*

(Untersuchungen über die Uramildiessigsäure)

Von

A. Musil und H. Reimers

Aus dem Institut für anorganische und analytische Chemie der Universität
Graz

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 27. Juni 1957)

In der vorliegenden Arbeit werden die Komplexbildungsreaktionen der Metalle Mg, Ca, Sr und Ba sowie auf Grund der Schrägbeziehungen im Periodensystem auch die des Li und Na quantitativ untersucht. Auf Grund einer neuen Interpolationsmethode ist eine Bestimmung nicht nur des Ca, sondern auch noch des Sr, Ba und Li möglich. Dies entspricht der Ausdehnung der Komplexometrie auf Komplexe bis zu einer Komplexkonstanten von 10^5 .

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über die Elektrolytwirkung der Ionen, besonders der Alkalimetalle, wurde unsere Aufmerksamkeit auf eine Substanz gelenkt, die mit den Erdalkalimetallen mit zunehmendem Atomgewicht schwächere Komplexe bildet. Wir glaubten, in der Uramildiessigsäure (in der Folge kurz als UDE bezeichnet) ein geeignetes Versuchsobjekt zur Aufstellung einer „Ionenreihe“ zu finden, die ihren letzten Grund in der Größe der hydratisierten Ionenradien hat.

Auf ähnliche Gesetzmäßigkeiten wies zuerst A. Musil^{1, 2, 3} hin. Er untersuchte die Verseifungsgeschwindigkeit von Methylacetat mit Hilfe von sämtlichen Alkalikarbonaten. Diese Untersuchung führte ihn durch Konstanthaltung aller anderen Einflüsse zu der Erkenntnis der

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ A. Musil, Mh. Chem. 53/54, 367 (1929).

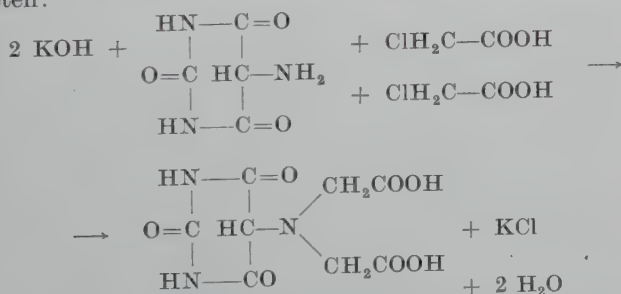
² A. Musil, Mh. Chem. 61, 229 (1932).

³ A. Musil, Mh. Chem. 67, 269 (1936).

„elektrostatischen Individualität“ der einzelnen Ionen und deren Bedeutung für die verschiedensten Reaktionen. Die mathematische Auswertung führte dann letztlich zur Berechnung der Radien der hydratisierten Ionen. An dieser Stelle seien — ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben — folgende Ionenreihen angeführt: 1. Die *Holmbergsche* Kationenkatalyse in der Reaktionskinetik, 2. Die *Hofmeisterschen* Ionenreihen aus dem Gebiet der Kolloidchemie, 3. Untersuchungen auf dem Gebiet der Biochemie und 4. die bereits erwähnten Verseifungsversuche von *Musil*, welche in ihrer theoretischen Deutung letztlich die Erklärung für alle diese Erscheinungen liefert.

Die UDE wurde erstmalig im Rahmen der Arbeiten von *Schwarzenbach*⁴ über die Komplexe beschrieben. In der Folge erschienen noch zwei Arbeiten von *Schwarzenbach*, die sich mit der Verwendung der UDE zur Bestimmung der Wasserhärte⁵ und zur Bestimmung von Mg, Ca sowie einiger anderer zweiwertiger Metalle mit Hilfe von pH-Effekten unter Verwendung von Mischindikatoren befassen⁶. Nach dem Verfahren von *Schwarzenbach* ist eine Bestimmung von Sr, Ba und Li wegen des Fehlens eines genügend scharfen Potentialsprunges nicht möglich. Dies ist selbstverständlich auf die geringere Beständigkeit der Komplexe zurückzuführen, was aber seinen letzten Grund wiederum in der Größe der hydratisierten Ionenradien der betreffenden Metalle hat.

Bei der Reindarstellung der UDE machte sich deren Komplexbildung mit Na in sehr unerfreulicher Weise bemerkbar. Wir änderten daher die von *Schwarzenbach* angegebene Darstellungsweise dahingehend ab, daß wir an Stelle von Natriumhydroxyd Kaliumhydroxyd zur Abspaltung der Salzsäure bei der Kondensation des Uramil mit der Chloressigsäure verwendeten:



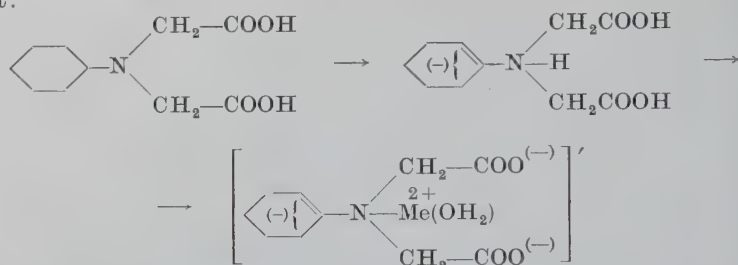
Dadurch wurde das Reinigungsverfahren erleichtert und die Ausbeute erhöht.

⁴ *G. Schwarzenbach* und Mitarb., *Helv. Chim. Acta* **29**, 364 (1945).

⁵ *G. Schwarzenbach* und Mitarb., *Helv. Chim. Acta* **29**, 811 (1945).

⁶ *G. Schwarzenbach* und Mitarb., *Helv. Chim. Acta* **31**, 459 (1948).

Schwarzenbach beschreibt die Reaktion der Komplexbildung wie folgt:



Durch die Komplexbildung wird somit für jedes Metallion ein H-Ion in Freiheit gesetzt. Aus den Titrationskurven ist ersichtlich, daß die UDE bei Gegenwart von Metallionen dreibasisch wird, da zur Neutralisation nicht zwei, sondern drei Äquivalente Base verbraucht werden. Aus dem Verlauf der Titrationskurven mit $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]\text{OH}$ bei Gegenwart von Mg, Ca, Sr, Ba, Li, Na berechnete *Schwarzenbach* die Komplexkonstanten (Tabelle). Die in der Tabelle aufgeführten Werte zeigen die gleiche Reihenfolge wie in den anderen aufgeführten Ionenreihen, auf die eingangs hingewiesen wurde.

Wir titrierten die UDE in Gegenwart eines Unterschusses von Mg, Ca, Sr, Ba und wegen der Schrägbeziehungen im Periodensystem auch von Li und Na.

Das von *Schwarzenbach* angeführte Verfahren (Verwendung von Mischindikatoren) kann nur bei Mg und Ca zu einer quantitativen Bestimmung führen. Ändert man das Verfahren jedoch etwas ab, so ist eine Bestimmung auch von Sr, Ba und Li, nicht mehr allerdings von Na möglich. Es können — wie im folgenden bewiesen wird — also auch noch Metalle mit einer Komplexkonstanten von 10^5 komplexometrisch bestimmt werden, wogegen die Grenze der Bestimmbarkeit bei dem von *Schwarzenbach* angewandten Verfahren bei Metallen mit einer Komplexkonstanten von 10^7 liegt. Zu diesem Zweck nimmt man die Neutralisationskurven der UDE mit verschiedenen Mengen Metallion unter sonst gleichen Bedingungen potentiometrisch auf und es kann dann durch Interpolation sehr gut auf die Mengen der betreffenden Metalle (Sr, Ba und Li) geschlossen werden. Diese Methode wird im folgenden als Interpolationsmethode bezeichnet.

Grundbedingung bei allen diesen Methoden ist lediglich ein genügender Überschuß an UDE, was ohne weiteres aus dem Massenwirkungsgesetz herleitbar ist. Auf jeden Fall muß der Mehrverbrauch an Lauge gegen-

über dem Verbrauch für die reine Säure dem Metallgehalt proportional sein.

Beim Magnesium kann, solange ein etwa 50%iger Überschuß an Reagens vorhanden ist, aus dem Mehrverbrauch an Lauge für die Neutrali-

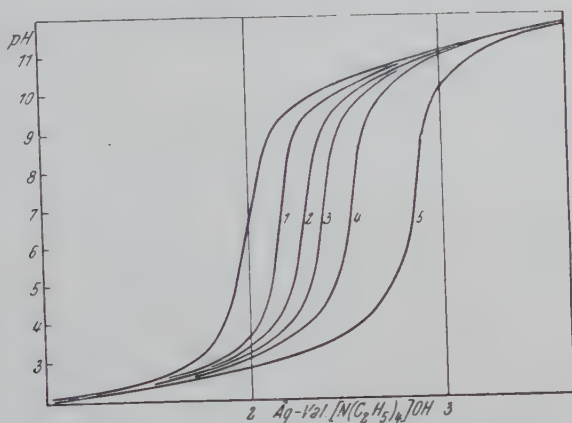


Abb. 1. Titration bei Gegenwart von Magnesium

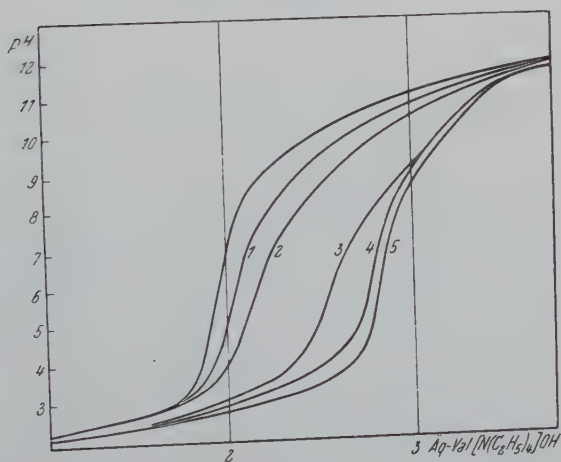


Abb. 2. Titration bei Gegenwart von Calcium

sation bis $\text{pH} = 7$ direkt streng und mit guter Genauigkeit auf die Magnesiummenge geschlossen werden.

Die in der Abb. 1 eingezeichneten Kurven beziehen sich auf Magnesiummengen von 1,2 mg 1, 1,8 mg 2, 2,4 mg 3, 3,0 mg 4, 6,0 mg 5. Bei 6 mg (= 0,25 mMol) ist der Überschuß an Reagens (0,25 mMol wurden im ganzen vorgelegt) nicht mehr ausreichend.

Beim Calcium gilt das für das Magnesium Gesagte im wesentlichen auch. Hier ist ebenfalls ein Überschuß an Reagens von 50% erforderlich, um eine strenge Proportionalität zwischen Ca-Menge und Laugenverbrauch zu erhalten.

Die in Abb. 2 eingezeichneten Kurven beziehen sich auf Calciummengen von 1,11 mg 1, 2,20 mg 2, 5,8 mg 3, 11,6 mg 4 und 23,2 mg 5. Auch hier ist bei 11,6 mg (entsprechend 0,27 mMol) eine Proportionalität zum Laugenverbrauch nicht mehr gegeben.

Beim Strontium — das schon eine geringere Komplexkonstante hat — ist die Auswertung des Diagrammes zur quantitativen Bestimmung

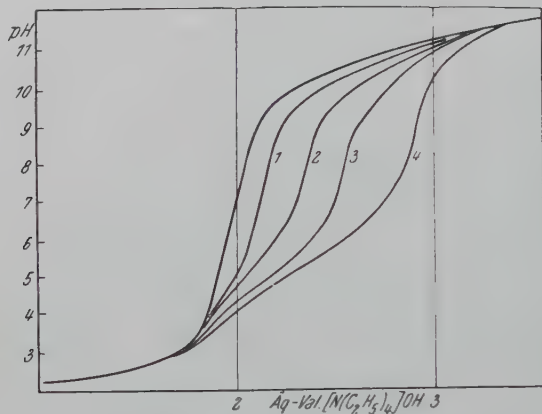


Abb. 3. Titration bei Gegenwart von Strontium

bereits etwas schwieriger. Der geeignete Äquivalenzpunkt liegt hier bei $\text{pH} = 7$ bis 8, jedoch wäre ein Indikatorschlag bereits unscharf. Besser verfährt man daher so, daß man den Verlauf der Titrationskurve mit anderen unter sonst gleichen Bedingungen, aber mit verschiedenen Sr-Mengen gewonnenen Titrationskurven vergleicht. Dann sind die Werte als gut zu bezeichnen.

In Abb. 3 sind die Titrationskurven für 4,4 mg 1, 8,8 mg 2, 13,2 mg 3 und 22,0 mg Sr 4 eingezeichnet. Auch hier ist also ein mindestens 50%iger Überschuß an Reagens erforderlich.

Beim Barium tritt überhaupt keine sprunghafte Änderung des pH-Wertes mehr auf, so daß hier nur noch die bereits beim Strontium erwähnte Interpolationsmethode anwendbar ist.

In Abb. 4 sind die Neutralisationskurven für 3,96 mg 1, 7,92 mg 2, 19,2 mg 3 und 38,6 mg 4 Barium eingezeichnet.

Beim Lithium ist wie beim Barium eine quantitative Auswertung nur mit Hilfe der Interpolationsmethode sicher möglich. Die erhaltenen

Ergebnisse sind dann aber noch als gut zu betrachten, besonders wenn man bedenkt, daß wegen des niedrigen Atomgewichtes des Lithiums bereits sehr geringe Mengen einen Effekt hervorrufen.

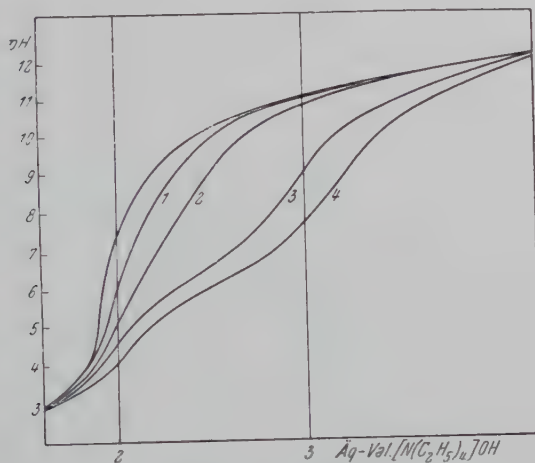


Abb. 4. Titration bei Gegenwart von Barium

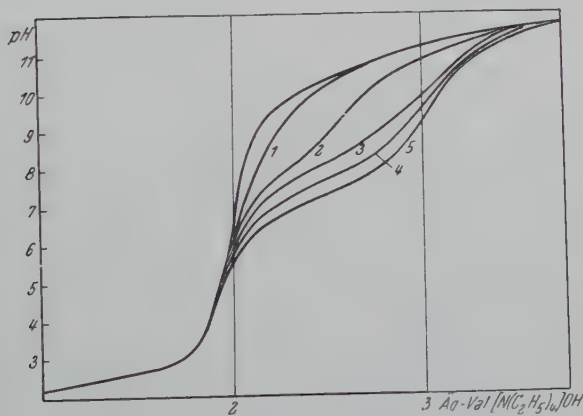


Abb. 5. Titration bei Gegenwart von Lithium

In der Abb. 5 sind die Neutralisationskurven bei Gegenwart von 0,35 mg 1, 0,70 mg 2, 1,75 mg 3, 3,50 mg 4 und 7,00 mg 5 Lithium eingezeichnet.

Eine quantitative Auswertung der Neutralisationskurven für eine Natriumbestimmung ist auch nach der Interpolationsmethode nicht mehr möglich.

Die in Abb. 6 eingetragenen Werte beziehen sich auf Natriummengen von 10,0 mg 1, 20,0 mg 2, 50,0 mg 3 und 100,0 mg 4.

Aus den Diagrammen geht hervor, daß 1 ml Lauge (0,1 n) 1,25 mg Mg, 2,0 mg Ca, 4,9 mg Sr äquivalent ist. Der entsprechende Wert für Ba ist wegen des Fehlens eines scharfen Äquivalenzpunktes nur mit einer relativ großen Unsicherheit bestimmbar. Jedoch weist er — abgesehen von Analogieschlüssen zu den anderen Erdalkalimetallen — eher auf 6,8 als auf 13,7 hin.

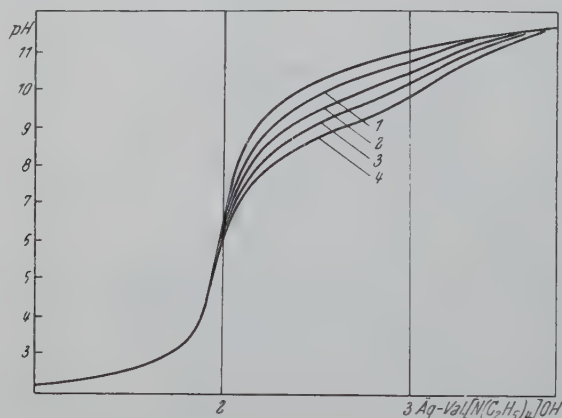
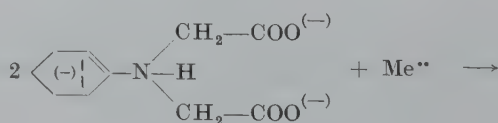


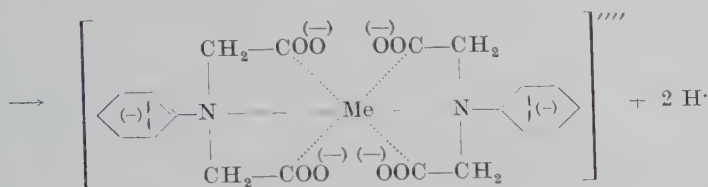
Abb. 6. Titration bei Gegenwart von Natrium

Daraus ergibt sich, daß ein Me^{++} nicht ein, sondern zwei H -Ionen in Freiheit setzt. Die Deutung im Sinne der Gleichung auf S. 880 steht zu diesen experimentellen Ergebnissen in Widerspruch. Bei Li und Na ist das Atomgewicht gleich dem Äquivalenzgewicht; hier ist die *Schwarzenbachs*che Formulierung anwendbar. 1 ml Lauge entspricht nämlich innerhalb der Fehlergrenzen 0,7 mg Li. Beim Na ist eine auch nur näherungsweise Angabe zu unsicher.

Da die UDE im Überschuß des Metalls drei Wasserstoffionen abspaltet, müssen zwei Mole UDE mit einem Metallion vom Typus Me^{++} reagieren.

Unter Beibehaltung des von *Schwarzenbach* angegebenen Reaktionsmechanismus wäre dann die Gleichung, die zur Komplexbildung mit den zweiwertigen Metallen führt, folgendermaßen zu formulieren:





Auf die Existenz derartiger Komplexe im Falle des Calciums und des Magnesiums hat *Schwarzenbach* bereits hingewiesen⁶.

Eine weitere Verwendung der UDE bietet sich in der Möglichkeit eines einfachen Nachweises von Magnesium und Lithium neben den anderen Alkalimetallen. Zu diesem Zweck neutralisiert man die Säure auf $\text{pH} = 5$, am besten unter Verwendung von Mercks flüssigem Universalindikator. Dann fügt man die auf Mg und Li zu prüfende Lösung zur neutralisierten UDE hinzu. Sinkt der pH-Wert, so ist damit die Anwesenheit von Mg bewiesen. Wenn man jetzt weiter neutralisiert, so wird bei $\text{pH} = 6$ bis 7 das Li komplex gebunden. In diesem Fall bleibt dann der pH-Wert während der Zugabe einiger Milliliter Lauge konstant, während er im Falle der Abwesenheit von Li sofort auf $\text{pH} = 12$ steigt. Diese Erscheinung ist aus einer Superposition der Neutralisationskurven für Mg und Li herleitbar. Die Bedingung ist lediglich die, daß die UDE im genügenden Überschuß vorliegt. Nachweisbar sind auf diese Weise ohne Schwierigkeiten Mengen von 0,5 mg der betreffenden Metallionen.

Diese Untersuchungen über die Komplexbildung führen zu dem Ergebnis, daß dem Magnesium in der Reihe der Erdalkalimetalle der größte, dem Barium der kleinste Ionenradius zuzuschreiben ist. Zu einem analogen Ergebnis in der Reihe der Alkaliionen kam *Musil* auf Grund reaktionskinetischer Untersuchungen. Der Grund für diese Reihenfolge der „Ionenradien“ ist der abnehmenden Hydratation zuzuschreiben, wofür *Hückel* eine theoretische Deutung gab.

Die Theorie von *Scatchard*, welche durch eine Differenzierung der *Debyeschen* „Ionenradien“ und damit durch die richtigere Erfassung der Konzentrationsabhängigkeit der Dielektrizitätskonstanten eine Verfeinerung, durch die Berücksichtigung auch nichtionischer Kräfte eine Erweiterung der *Debyeschen* Elektrolytheorie darstellt, erklärt mit genügender Genauigkeit alle die Wechselwirkungen in einer Elektrolytlösung, ausgenommen die Quantenenergien, die zu wirklichen chemischen Verbindungen führen.

Durch Konstanthaltung aller anderen Reaktionsbedingungen — es wurde ja nur jeweils das Kation ausgetauscht — können wir also die elektrostatische Individualität der einzelnen Ionenart beobachten. Das Studium solcher Versuchsdaten unter Heranziehung der *Debyeschen* Elektrolytheorie kann die „Ionenreihe der Komplexbildung“ genau

der gleichen Deutung zuführen wie die anderen bekannten „Ionenreihen“, nämlich 1. die *Holmbergsche* Kationenkatalyse, 2. die *Hofmeisterschen* Ionenreihen, 3. Ionenreihen, die in der neueren Elektrobiologie in Erscheinung treten und viele längst bekannte Tatsachen der Physiologie und Pathologie erklären, 4. die Verseifungsversuche von *A. Musil* und deren theoretische Deutung.

Zur Kenntnis des elektrochemischen Verhaltens von wäßrigen Lösungen quaternärer Ammoniumsalze*

Von

V. Gutmann, G. Schöber und K. Utvary

Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 18. August 1957)

Es werden Leitfähigkeitsmessungen von Trimethylphenylammoniumjodid, Trimethylphenylammoniumchlorid, Dimethyläthylphenylammoniumjodid und Triäthylisoamylammoniumjodid in Wasser bei 25° beschrieben. Des weiteren werden die Halbwellenpotentiale einiger quaternärer Ammoniumsalze bestimmt.

Quaternäre Ammoniumsalze sind in zahlreichen nichtwäßrigen Lösungsmitteln vielfach besser löslich, als die entsprechenden Alkalisalze. Die unsymmetrischen Halogenide besitzen gegenüber den symmetrischen den Vorteil, daß sie leichter im reinen Zustand gewonnen werden können und außerdem meist weniger hygroskopisch sind. Da ihre Leitfähigkeiten in wäßriger Lösung nur teilweise bekannt sind¹⁻³, wurden Leitfähigkeitsmessungen von Trimethylphenylammoniumjodid, Trimethylphenylammoniumchlorid, Dimethyläthylphenylammoniumjodid und Triäthylisoamylammoniumjodid in Wasser bei 25° ausgeführt und mit Hilfe der Methode von *Shedlovsky*⁴ die Grenzleitfähigkeiten ermittelt (Abb. 1 und 2).

In polarographischer Hinsicht ist die Anwendung quaternärer Ammoniumsalze zur Erschließung eines möglichst breiten negativen

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ R. M. Fuoss und O. V. Prody, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1530 (1957).

² P. G. Sears, E. D. Wilhoit und L. R. Dawson, J. Chem. Physics **23**,

1274 (1955).

³ C. A. Kraus und M. Dowell, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2170 (1951).

⁴ T. Shedlovsky, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 1405 (1932).

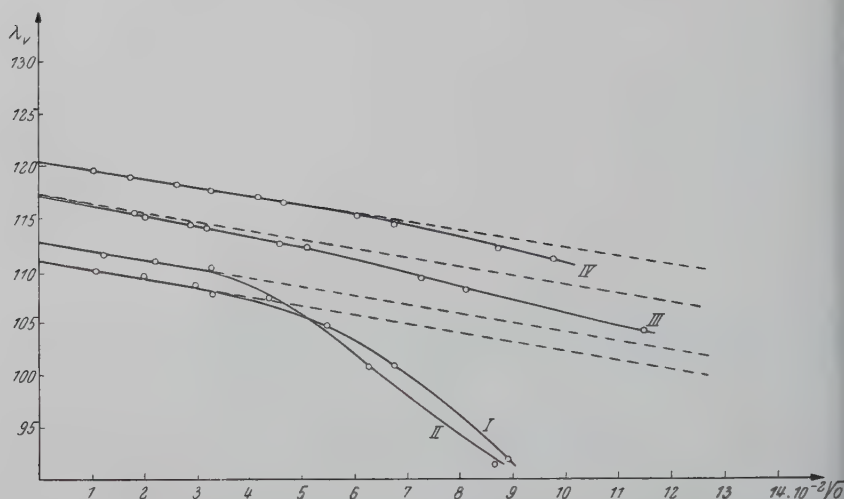


Abb. 1. Molare Leitfähigkeiten wäßriger Lösungen quaternärer Ammoniumsalze in Abhängigkeit von der Wurzel der Konzentration bei 25°. I: Trimethylphenylammoniumchlorid, II: Trimethylphenylammoniumjodid, III: Dimethyläthylphenylammoniumjodid, IV: Triäthylisoamylammoniumjodid

Tabelle 1. Leitfähigkeiten wäßriger Lösungen unsymmetrischer quaternärer Ammoniumsalze bei 25°

Trimethylphenylammoniumjodid		Trimethylphenylammoniumchlorid	
c	λ_c	c	λ_c
0	111,6 ⁵	0	111,2 ⁵
	111,5 ²		111,0 ²
$1,53 \cdot 10^{-4}$	111,4	$1,25 \cdot 10^{-4}$	109,9
$4,96 \cdot 10^{-4}$	110,9	$4,00 \cdot 10^{-4}$	109,5
$1,08 \cdot 10^{-3}$	110,2	$8,99 \cdot 10^{-4}$	108,5
$1,90 \cdot 10^{-3}$	107,3	$1,07 \cdot 10^{-3}$	107,5
$3,96 \cdot 10^{-3}$	100,5	$3,00 \cdot 10^{-3}$	104,5
$7,56 \cdot 10^{-3}$	91,13	$4,48 \cdot 10^{-3}$	100,6
$1,21 \cdot 10^{-2}$	85,95	$8,01 \cdot 10^{-3}$	91,74
Dimethyläthylphenylammoniumjodid		Triäthyl-isoamylammoniumjodid	
c	λ_c	c	λ_c
0	117,1 ⁵	0	120,7 ⁵
$3,38 \cdot 10^{-4}$	115,4	$1,10 \cdot 10^{-4}$	119,6
$4,22 \cdot 10^{-4}$	115,0	$3,06 \cdot 10^{-4}$	119,0
$8,45 \cdot 10^{-4}$	114,2	$6,35 \cdot 10^{-4}$	118,3
$1,06 \cdot 10^{-3}$	113,8	$1,06 \cdot 10^{-3}$	117,7
$2,11 \cdot 10^{-3}$	112,5	$1,77 \cdot 10^{-3}$	116,9
$2,64 \cdot 10^{-3}$	112,1	$3,68 \cdot 10^{-3}$	115,1
$5,28 \cdot 10^{-3}$	109,0	$4,60 \cdot 10^{-3}$	114,3
$6,60 \cdot 10^{-3}$	108,0	$7,66 \cdot 10^{-3}$	112,0
$1,32 \cdot 10^{-2}$	103,8	$9,58 \cdot 10^{-3}$	110,8

⁵ Auf Grund vorliegender Messungen ermittelt.

Potentialbereiches von Bedeutung. Über die Reihenfolge der Abscheidung tetrasubstituierter Ammoniumsalze in Wasser liegen widersprechende Angaben vor^{6, 7, 8}. Aus diesem Grunde haben wir zunächst möglichst präzise Messungen einiger sym-

metrischer und dann erst unsymmetrischer tetrasubstituierter Ammoniumsalze ausgeführt.

Infolge gelösten Kohlendioxyds betrug der pH-Wert des Leitfähigkeitswassers 6,2. Durch Zugabe quaternärer Ammoniumhalogenide wurde die Wasserstoffwelle katalytisch nach negativeren Bereichen verschoben. Ein quantitativer Zusammenhang zwischen der Konzentration des Salzes und der Lage der Wasserstoffwelle konnte dabei nicht aufgefunden werden.

Zur Erfassung negativerer Potentialbereiche wurden daher die freien Basen hergestellt. Die gefundenen Halbwellenpotentiale wurden unter Berücksichtigung des Potentialabfalles iR im Inneren der Lösung korrigiert. Als weitere Korrekturmöglichkeit diente die Zugabe von „Pilot“-Ionen, wie z. B. Thallium(I) oder Kadmium(II). Die bei den symmetrischen Tetraalkylammoniumhydroxyden auftretenden Maxima geringer Höhe konnten durch Zusatz von 10⁻² % Gelatine gedämpft werden.

Demnach ist in Übereinstimmung mit dem Befund von *van Rysselberghe*⁶ in wäßriger Lösung das Tetramethylammoniumion am schwersten reduzierbar, dessen Tangentenpotential mit dem von *van Rysselberghe*⁶ angegebenen fast völlig übereinstimmt. Auch die Reihenfolge der Ab-

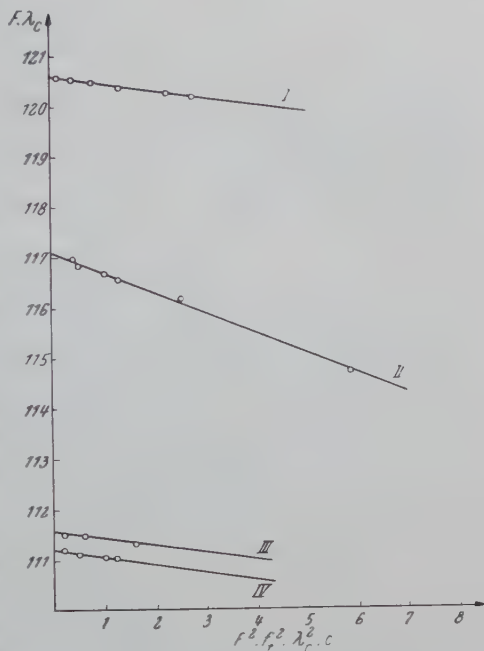


Abb. 2. Shedlovsky-Gerade für wäßrige Lösungen von I: Triäthylisoamylammoniumjodid, II: Dimethyläthylphenylammoniumjodid, III: Trimethylphenylammoniumjodid und IV: Trimethylphenylammoniumchlorid

⁶ *P. van Rysselberghe* und *J. M. McGee*, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 1038 (1945).

⁷ *J. Zlotowski* und *I. M. Kolthoff*, *Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed.* **14**, 473 (1942).

⁸ *H. A. Laitinen* und *S. Wawzonek*, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1765, 2365 (1942).

Tabelle 2. Ergebnisse der polarographischen Untersuchungen wäßriger Lösungen quaternärer Ammoniumsalze bei 25°

Ion	Halbwellenpotential gegen Normalkalomelektrode	Halbwellenpotential gegen ges. Kalomelektrode	
$[(\text{CH}_3)_4\text{N}]^+$	— 2,98 ⁹	— 2,94 ⁹	— 2,93 ^{6, 9}
$[\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]^+$	— 2,60	— 2,56	— 2,67 ⁶
$[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]^+$	— 2,50	— 2,46	— 2,57 ⁶
$[(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$	— 2,42	— 2,38	
$[(\text{CH}_3)_2\text{iso-C}_5\text{H}_{11}\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$	— 2,48	— 2,44	
$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{iso-C}_5\text{H}_{11}\text{N}]^+$	— 2,52	— 2,48	
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$	— 2,47		

scheidungen ist dieselbe, obgleich in den Werten der Halbwellenpotentiale Unterschiede bis zu etwa 0,11 Volt auftreten (Tabelle 2). Dies dürfte vielleicht auf die Gegenwart schwer vermeidbarer Verunreinigungen zurückzuführen sein. Dasselbe könnte auch als Ursache für die von anderen Autoren^{7, 8} angegebene abweichende Reihenfolge der Halbwellenpotentiale in Frage kommen. Bestätigt wurden hingegen die Beobachtungen von *Zlotowski* und *Kolthoff*⁷, wonach frisch hergestellte Hydroxyd-Lösungen einen hohen Reststrom geben, der sich im Verlaufe einiger Tage unter Ausfallen eines Niederschlages vermindert. Äthanolzusatz vermag den Reststrom zu erniedrigen.

Experimenteller Teil

Das verwendete destillierte Wasser hatte eine Leitfähigkeit von $1,78 \cdot 10^{-6} \text{ Ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ bei 25°.

Die Hydroxyde des Tetramethylammonium, Tetraäthylammonium und Tetrabutylammonium wurden aus den Chloriden bzw. Jodiden mit frisch gefälltem Silberoxyd dargestellt¹⁰.

Trimethylphenylammoniumjodid wurde aus Dimethylanilin und Methyljodid gewonnen¹¹ und aus einem Alkohol-Äther-Gemisch 1 : 4 3mal umkristallisiert. Sein Schmp. betrug 217,5°. Die Halogenbestimmung erfolgte potentiometrisch. Gef. 41,5% C, 5,51% H, 5,34% N und 48,0% J; ber. für $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_5\text{NJ}$: 41,08% C, 5,36% H, 5,33% N und 48,2% J.

Trimethylphenylammoniumchlorid wurde aus dem Jodid durch Umsetzung mit frisch gefälltem AgCl in Alkohol erhalten¹⁰ und wie das Jodid umkristallisiert und analysiert. Gef. 62,21% C, 8,28% H, 8,14% N und 20,54% Cl; ber. für $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_5\text{NCl}$: 62,97% C, 8,22% H, 8,16% N und 20,65% Cl.

Dimethyläthylphenylammoniumjodid wurde aus Dimethylanilin und Äthyljodid dargestellt. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Äther-Alkohol 1 : 4 hatte das Produkt folgende Zusammensetzung: Gef. 43,31% C, 5,80% H,

⁹ Tangentenpotential.

¹⁰ *S. Ley* und *R. Ulrich*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3441 (1909).

¹¹ *A. W. Hofmann*, Ann. Chem. **78**, 283 (1870).

9,98% N und 45,56% J; ber. für $(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5\text{NJ}$: 43,36% C, 5,82% H, 5,02% N und 45,79% J.

Triäthylisoamylammoniumjodid wurde aus Triäthylamin und Isoamyljodid hergestellt und aus Äther-Alkohol 1:4 3mal umkristallisiert¹¹. Gef. 44,23% C, 8,71% H, 4,78% N und 42,14% J; ber. für $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{iso-C}_5\text{H}_{11}\text{NJ}$: 44,15% C, 8,76% H, 4,68% N und 42,21% J.

Dimethylisoamylphenylammoniumjodid wurde aus Dimethylanilin und Isoamyljodid in äther. Lösung gewonnen.

Zur Leitfähigkeitsmessung wurde eine *Philips*-Meßbrücke der Type GM 4249/01 verwendet. Es wurde bei 1000 Hz in einer *Philips*-Meßzelle, Typ GM 4221, mit einer Gefäßkonstante von 0,6933 gemessen. Für die Berechnung der Grenzleitfähigkeiten wurden für Wasser bei 25° folgende Werte verwendet: Dielektrizitätskonstante: 78,54¹² und Viskosität $8,902 \cdot 10^{-3}$ Poise¹³.

Die polarographischen Untersuchungen erfolgten mit einem photographisch registrierenden *Heyrovsky*-Polarographen der Type V 301 gegen eine wäbr. Normalkalomelektrode in der von *Gutmann* und *Schöber*¹⁴ beschriebenen Zelle. Als Inertgas wurde Reinstickstoff verwendet, welcher nur Spuren Sauerstoff enthielt, die bei den verwendeten Galvanometerempfindlichkeiten nicht störten. Es erwies sich als günstig im stromlosen Zustand eine Tropfgeschwindigkeit von 6 Sek. einzustellen.

¹² A. A. Maryott und E. R. Smith, Natl. Bur. Standards, Circular 514, 10. August 1951.

¹³ J. R. Coe und T. B. Godfrey, J. Appl. Physics 15, 625 (1944).

¹⁴ V. Gutmann und G. Schöber, Mh. Chem. 88, 206 (1957).

Die Synthese von Tetra-tert.-butoxygerman*

Von

P. Stipanits und F. Hecht

Aus dem II. Chemischen Universitätsinstitut in Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 20. August 1957)

Es wird die Synthese des Tetra-tert.-butoxygermans über Germaniumtetrachlorid und Natrium-tert.-butylat in tert.-Butanol als Lösungsmittel beschrieben und anderen Darstellungsmethoden gegenübergestellt.

Im Rahmen analytischer Arbeiten am hiesigen Institut, die sich zum Zwecke geochemischer Untersuchungen mit der quantitativen Bestimmung von Germaniumspuren in Kohlenaschen, Flugaschen und Mineralen befaßten, wurde unter anderem auch die von *J. Gillis*, *J. Hoste* und *A. Claeys*¹ entdeckte, als Tüpfelreaktion angewandte² und zu einer quantitativen photometrischen Bestimmung^{3, 4} ausgestaltete Reaktion des Germaniums mit Phenylfluoron in saurer Lösung von *O. Slama*⁵ erneut bearbeitet. *P. Stipanits* und *F. Hecht*⁶ konnten durch Anreicherung der Verbindung an der Grenzfläche zweier flüssiger Phasen die Empfindlichkeit der Reaktion für einen qualitativen Germaniumnachweis bis auf 0,02 µg Ge/ml steigern und die in diesem Zusammenhang auftauchende Frage nach der Konstitution der entstehenden Komplexverbindung

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ *J. Gillis*, *J. Hoste* und *A. Claeys*, *Analyt. Chim. Acta* (Amsterdam) **1**, 302 (1947).

² *F. Feigl*, *Spot Tests*, Vol. I: Inorganic Applications, S. 110. Amsterdam: Elsevier Publ. Comp. 1954.

³ *H. J. Chuley*, *Analyst* **76**, 523 (1951).

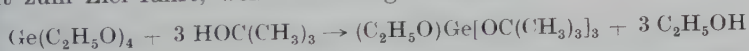
⁴ *W. A. Schneider jr.* und *E. B. Sandell*, *Mikrochim. Acta* (Wien) **1954**, 263.

⁵ *O. Slama*, Dissertation Universität Wien (1956).

⁶ *P. Stipanits* und *F. Hecht*, *Z. analyt. Chem.* **152**, 185 (1956). — *P. Stipanits*, Dissertation Universität Wien (1956).

durch Analyse und IR-Spektrum lösen. Weiters schien es schließlich zweckmäßig, das erhaltene IR-Spektrum des Germaniumphenylfluoron-complexes mit den Spektren anderer Germaniumverbindungen zu vergleichen, wobei unter anderem zunächst die Orthoester beachtenswert erschienen. Wir begannen dabei mit der Synthese des räumlich interessant gebauten Tetra-tert.-butoxygermans.

Die ersten Arbeiten über Verbindungen dieser Klasse stammen von D. L. Tabern, W. H. Orndorff und L. M. Dennis⁷, die das Tetraäthoxygerman aus Germaniumtetrachlorid und Natriumäthylat darstellten. Auf prinzipiell gleichem Weg erhielten R. Schwarz und W. Reinhard⁸ die entsprechende Tetraphenoxyverbindung sowie R. Schwarz und K. G. Knauff⁹ das Tetramethoxygerman. Ferner gelang es den letztgenannten Autoren, durch eine Umesterungsreaktion aus Tetramethoxygerman und Isopropanol Tetra-isopropoxygerman zu gewinnen. In jüngster Zeit beschäftigte sich die britische Forschergruppe D. C. Bradley, L. J. Kay und W. Wardlaw¹⁰ mit den Germaniumorthoestern im Hinblick auf die Molekularstruktur: die Autoren verglichen sie mit den entsprechenden Daten der Orthocarbonate und Orthosilikate, wobei sie zu überraschenden Ergebnissen gelangten. Sie fanden mit Hilfe von Parahydrobestimmungen, daß das Molekülvolumen einiger Ester zum Teil ziemlich bedeutend geringer ist, als theoretisch auf Grund der Atomradien zu erwarten wäre, und führten diese Tatsache auf Besonderheiten in der räumlichen Verteilung der Alkoxygruppen im Germaniumestermolekül zurück. Übereinstimmend mit unseren eigenen Versuchen ergaben ihre Forschungen, daß z. B. für die Synthese des Tetra-tert.-butoxygermans das Verfahren der Umesterung, wie es von R. Schwarz und K. G. Knauff⁹ für die Herstellung von Tetra-isopropoxygerman angewandt wurde, nicht zum Ziel führt, weil die analoge Reaktion



nur bis zum Tri-tert.-butoxy-äthoxygerman führt. Die zuerst eingeführten drei Tertiärbutoxygruppen verhindern den Austausch der vierten Äthoxygruppe mit einem tert.-Butoxyrest.

Um trotzdem zum Tetra-tert.-butoxygerman zu kommen, sind grundsätzlich zwei Wege möglich. Man kann nach dem ersten Verfahren das Germaniumtetrachlorid und tert. Butanol in absolutem Benzol lösen und in diese Lösung trockenes Ammoniakgas einleiten. Es fällt Ammoniumchlorid aus, das abfiltriert werden kann. Aus der benzolischen

⁷ D. L. Tabern, W. H. Orndorff und L. M. Dennis, J. Amer. Chem. Soc. **47**, 2039 (1925).

⁸ R. Schwarz und W. Reinhard, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1743 (1932).

⁹ R. Schwarz und K. G. Knauff, Z. anorg. Chem. **275**, 193 (1954).

¹⁰ D. C. Bradley, L. J. Kay und W. Wardlaw, J. Chem. Soc. London **1956**, 4916.

Lösung erhält man durch fraktionierte Destillation die Komponenten getrennt. Diesen grundsätzlichen Weg wählten *D. C. Bradley*, *L. J. Kay*, und *W. Wardlaw*¹⁰ und veränderten ihn nur insofern, als sie es zweckmäßiger fanden, bei der Darstellung des Tetra-tert.-butoxygermans dem tert. Butylalkohol in absolutem Benzol zu lösen, mit absolutem Pyridin zu versetzen, zu dieser Lösung unter heftigem Rühren das GeCl_4 zutropfen zu lassen und erst gegen Ende der Reaktion diese durch Einleiten vom trockenem Ammoniak zu vervollständigen. Die Methode der Isolierung selbst wurde nicht verändert.

Der zweite prinzipielle Weg vermeidet jedes an der Reaktion selbst nicht beteiligte Lösungsmittel und führt in glatter Reaktion zum gewünschten Produkt. Germaniumtetrachlorid wird unmittelbar mit tert. Natriumbutylat in tert. Butanol (als Lösungsmittel sowohl für das GeCl_4 als auch für das tert. Natriumbutylat) umgesetzt. Die Trennung der Komponenten erfolgt auch hier durch fraktionierte Destillation im Stickstoffstrom und unter vermindertem Druck, ohne das Reaktionsgemisch vorher vom ausgefallenen Natriumchlorid zu trennen.

Experimenteller Teil

Die Empfindlichkeit der Germaniumester gegen Hydrolyse bestimmt die Arbeitstechnik besonders im Stadium der fraktionierten Destillation. Die

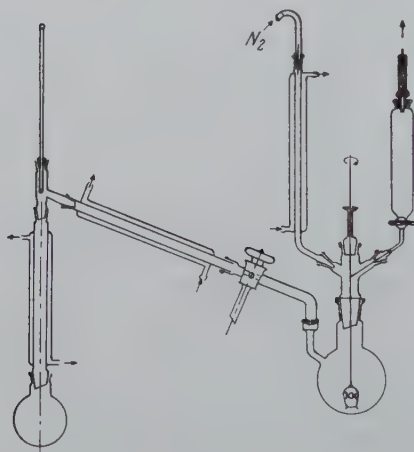


Abb. 1

Reaktion muß unter peinlichem Ausschluß von Feuchtigkeit erfolgen und wird in einer dazu geeigneten Apparatur (Abb. 1) ausgeführt. Zur Vorreinigung werden 250 ml tert. Butanol über 50 g frisch gebranntem Kalk in einem 500-ml-Rundkolben 4 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Anschließend werden daraus etwa 200 ml in einen vorbereiteten zweiten Kolben auf Natrium destilliert und über diesem eine weitere Stunde unter Rückflußkühlung erhitzt. In der Zwischenzeit wird die für die Reaktion bestimmte Apparatur vorbereitet, mit trockenem Stickstoff gefüllt und im Reaktionskolben mit 3,58 g Natrium beschickt. Sie besteht aus einem 500-ml-Rundkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler, Rührwerk und Tropftrichter und

ist gegen das Eindringen von Feuchtigkeit mit Magnesiumperchloratröhrchen geschützt. Der Rundkolben hat außerdem einen seitlichen Ansatz mit einem Kugelschliff, durch den über einen Zweiweghahn das über Natrium absolutierte tert. Butanol in den Kolben destilliert werden kann, ohne daß die Apparatur an irgendeiner Stelle geöffnet werden muß. Außerdem kann

man auf diese Weise von dem absol. tert. Butanol eine Mittelfraktion heraus-schneiden (etwa 150 ml), in der die 3,58 g Natrium unter Erwärmen gelöst werden. Die für die Reaktion vorbereitete Germaniumtetrachloridmenge wird in 50 ml absol. tert. Butanol gelöst und in den Tropftrichter gebracht. Um ein Erstarren zu verhindern, wird die Lösung mit einer Infrarotlampe bestrahlt. Man läßt sie zu der am Rückflußkühler kochenden Natrium-butylatlösung unter Rühren langsam zutropfen.

Das entstandene Natriumchlorid fällt in so feiner Form aus, daß eine Filtration unmöglich ist. Der Kolbeninhalt läßt sich jedoch ohne Schwierig-keit in der üblichen Art durch fraktionierte Destillation im Stickstoffstrom in seine Komponenten zerlegen. Als Kolonne eignet sich ein glattes, mit einem verspiegelten Vakuummantel versehenes Steigrohr von 60 cm Länge. Die Trennwirkung ist ausreichend. Das tert. Butanol wird sodann im Vak. abgedampft und der im Kolben verbliebene Rest einer Sublimation unter-worfen. Der Tetra-tert.-butoxygerman setzt sich als weiße Kristallmasse am Kühlfinger ab und wird durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation gereinigt. Der Schmp. im zugeschmolzenen Röhrchen lag bei 44°.

Die Analysen wurden nach einem von *P. Stipanits* und *F. Hecht*⁶ an-gegebenen Halbmikroverfahren ausgeführt. Die Einwaagen bewegten sich zwischen 50 und 60 mg. Die Substanz wurde in einem Mikro-Kjeldahl-Kölbchen mit konz. Schwefelsäure zersetzt; das Germanium wurde schließ-lich als GeO_2 ausgewogen. Dabei wurde in zwei Bestimmungen ein Mittel-wert von 20,0% Ge gefunden, während der theoretische Germaniumgehalt von Tetra-tert.-butoxygerman 19,9% Ge beträgt.

Untersuchung der Proteinbildung durch Gewebekulturen mit Hilfe von Radiokohlenstoff*

Von

G. Manner und E. Broda

I. Chemisches Institut der Universität Wien
und

G. Kellner

Histologisch-embryologisches Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 24. Juli 1957)

Der Einbau von Radiokohlenstoff aus Glukose, Glykokoll, Alanin und Tyrosin in die löslichen Proteine von Hühnermesenchym- und (menschlichem) HeLa-Tumorgewebe bei Bebrütung mit Nährmedium wurde untersucht. Das Medium bestand aus einer Mischung von *Geyscher* Salzlösung, Aszitesflüssigkeit, Nabelstrangserum und Extrakt von Hühnerembryonen. Die Proteine wurden durch Ultrafiltration unter Druck abgeschieden, durch Hochspannungselektrophorese in Stärke-Gel aufgetrennt und nach Verbrennung im Gas-*Geiger*-Zählrohr auf Aktivität geprüft. Auch gewebefreies Medium nimmt Radiokohlenstoff in Eiweiß auf, doch handelt es sich dabei, wie Kontrolle durch die Ninhydrinprobe ergab, nicht um echten Einbau von Aminosäureresten in peptidischer Bindung. Hingegen bewirkt das Gewebe echten Einbau. Dieser kann auf die Zahl oder Masse der Zellen bezogen werden und ist bei Mesenchym- und Tumorgewebe von der gleichen Größenordnung. Den größten Einbau an Radiokohlenstoff weisen die Albumin- sowie die γ -Globulinfraction (beide durch das elektrophoretische Verhalten definiert) auf. HeLa nimmt mehr Kohlenstoff aus Glykokoll in γ -Globulin auf als Mesenchym. Da im Gegensatz zu Untersuchungen an Organismen oder Gewebeschnitten mit isoliertem Gewebe gearbeitet wird, besteht keine Möglichkeit der Störung durch Wechselwirkung von Geweben miteinander, insbesondere von Tumorgewebe mit gesundem Gewebe.

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

Im Krebsgewebe wird mit großer Geschwindigkeit neues Eiweiß gebildet. Daher hat man den Eiweißhaushalt tumortragender Tiere untersucht und mancherlei Unterschiede gegenüber dem gesunden Tier gefunden^{1, 2}. Für die Untersuchung eignen sich besonders die löslichen Proteine, da sie gut gekennzeichnet werden können. So kann man bei den Serumproteinen nicht nur die Konzentrationen analytisch bestimmen, sondern man kann auch mit Hilfe der markierten Atome die Geschwindigkeiten ihres Umsatzes messen.

Die Umsatzgeschwindigkeiten werden ermittelt, indem man dem Versuchstier markiertes Substrat (Aminosäure) zuführt, in gewissen Zeitabständen die einzelnen Proteine isoliert und auf Gehalt an markierten Atomen prüft. Zur Markierung hat man ursprünglich meist schweren Wasserstoff und Stickstoff, später auch radioaktiven Schwefel und Kohlenstoff verwendet^{3, 4, 5, 6, 7}.

Jedoch bleibt dabei unbekannt, inwieweit Unterschiede zwischen gesunden und tumortragenden Tieren unmittelbar auf die Erzeugung von Proteinen durch Krebsgewebe oder aber indirekt auf eine Reaktion gesunden Gewebes auf die Anwesenheit des Fremdkörpers zurückzuführen sind. Diese Schwierigkeit bleibt auch bei der Arbeit mit überlebenden Organen und Gewebeschnitten bestehen. In allen Fällen stehen die Tumorzellen mit gesunden Zellen in Wechselwirkung. Selbst bei Homogenaten treten ähnliche Probleme auf.

Die Erzeugung von Eiweißkörpern durch einheitliches Gewebe läßt sich nur unter Verwendung von Gewebekulturen prüfen. Dabei genießt man den weiteren Vorteil, daß die Gewebe lange — oft jahrelang — weiterleben. Freilich weisen Kulturen von tierischem Gewebe immer nur kleine Masse auf, so daß auch die Masse der Stoffwechselprodukte gering und ihre analytische Erfassung schwierig ist. Erst unter Einsatz radioaktiv markierter Substrate haben sich ins einzelne gehende Arbeiten über den Stoffwechsel von Gewebekulturen ausführen lassen. So wurden

¹ Siehe *R. J. Winzler*, Adv. Cancer Res. 1, 506 (1953).

² Siehe *J. Greenstein*, Biochemistry of Cancer. New York. 1954.

³ *R. Schönheimer*, The Dynamic State of Body Constituents. Cambridge, Mass. 1949.

⁴ Siehe *D. Rittenberg*, Dynamic Aspects of the Metabolism of Amino Acids. Harvey Lectures 44, 200 (1948/49)

⁵ Siehe *D. M. Greenberg* (Herausgeber), The Amino Acids and Proteins. Springfield. 1951.

⁶ Siehe *W. D. McElroy* und *B. Glass* (Herausgeber), A Symposium on Amino Acid Metabolism. Baltimore. 1955.

⁷ Siehe *E. Broda*, Radioaktive Isotope in der Biochemie. Wien, im Druck.

die Vergärung und Veratmung von Kohlehydraten^{8, 9, 10, 11} sowie die Veratmung von Aminosäuren^{10, 12} durch Kulturen von gesundem und Krebsgewebe unter Verwendung von Radiokohlenstoff gemessen.

Auch der Aufbau von Proteinen aus markierten Aminosäuren oder Glukose durch Gewebekulturen wurde untersucht; dabei wurde das Protein zunächst noch nicht aufgetrennt^{13, 14, 15, 16}. Schließlich wurde die Aufnahme von Radiokohlenstoff aus markierter Glukose in die einzelnen Proteinfraktionen eines der Gewebezüchtung dienenden Nährbodens geprüft¹⁷. Nunmehr sollte die in den genannten früheren Arbeiten dieses Laboratoriums entwickelte Methodik auf das Studium des Einbaues von Radiokohlenstoff in Eiweißkörper, die durch gesundes und Tumorgewebe gebildet werden, ausgedehnt werden. Da sich nur die Fraktionen löslicher Proteine voneinander trennen lassen, wurde die Untersuchung auf diese beschränkt.

Material

Gesundes Gewebe wurde den Extremitäten von 10 Tage alten Hühnerembryonen entnommen, in Hühnerplasma eingebettet und nach der Trypsinmethode in Roller-Röhren bis zur weitgehenden Entdifferenzierung gezüchtet. Die Zellen zeigten dann morphologisch nur geringfügige Abweichungen voneinander, so daß die Kulturen als gleichartig angesehen werden konnten¹⁸. Solche Mesenchymkulturen werden auch Fibroblastenkulturen genannt, obwohl diese Bezeichnung streng nur für reine Bindegewebskulturen gilt. Als typisches bösartiges Tumorgewebe wurden Kulturen des Stammes HeLa verwendet, der von einem menschlichen Cervixkarzinom abgeleitet ist und seit Jahren in vielen Laboratorien bearbeitet wird¹⁹.

Ein Nährmedium aus 20% glukosefreier Geyscher Salzlösung, 20% Embryonalextrakt (20%), 30% Aszitesflüssigkeit und 30% Nabelstrangserum

⁸ L. Sverak, O. Suschny, G. Manner, E. Broda, R. Stark, L. Stockinger und H. Enzl, Mh. Chem. **86**, 124 (1955).

⁹ H. Perschke, E. Broda, O. Hoffmann-Ostenhof, L. Stockinger, H. Enzl und G. Kellner, Mh. Chem. **87**, 235 (1956).

¹⁰ E. Broda, O. Hoffmann-Ostenhof, H. Perschke, G. Kellner und L. Stockinger, Z. Krebsforsch. **61**, 504 (1957).

¹¹ G. Kellner, L. Stockinger, O. Suschny, E. Broda und P. Uccusić, Naturwiss. **43**, 472 (1956).

¹² L. Stockinger, G. Kellner, E. Broda, H. Perschke und O. Hoffmann-Ostenhof, Exptl. Cell Res. **11**, 210 (1956).

¹³ H. W. Gerarde, M. Jones und T. Winnick, J. Biol. Chem. **196**, 51 (1952).

¹⁴ M. D. Francis und T. Winnick, J. Biol. Chem. **202**, 273 (1953).

¹⁵ R. E. Winnick und T. Winnick, J. Natl. Cancer Inst. **14**, 519 (1953).

¹⁶ A. Fischer, G. Fischer, C. Landschütz, G. Ehrensverd, M. Rafelson und R. Stjernholm, Acta Physiol. Scand. **27**, 247 (1953).

¹⁷ H. Schönfellinger, E. Broda und L. Stockinger, Mh. Chem. **86**, 318 (1955).

¹⁸ G. Kellner, Z. mikroskop.-anatom. Forsch., im Druck.

¹⁹ G. O. Gey, W. D. Coffman und M. T. Kubicek, Cancer Res. **12**, 264 (1952).

unterhält das Wachstum beider Gewebearten¹⁸. Zur Gewinnung des Embryonalextrakts wurden 10 Tage alte Hühnerembryonen mechanisch zerkleinert, durch ein Sieb von 144 Maschen/cm² gepreßt und 15 Min. bei 3500 rpm zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde als Embryonalextrakt (100%) bezeichnet. Der Rückstand wurde noch zweimal mit der doppelten Menge *Geyscher* Lösung extrahiert und die vereinigten Extrakte auf die Konzentration 20% eingestellt. Die Aszitesflüssigkeit wurde durch Punktion gewonnen und stammte meist von Frauen mit Ovarialkarzinomen. Das Serum wurde menschlichen Nabelsträngen entnommen. Die Mischung der drei biogenen Komponenten war, luftdicht abgeschlossen und im Kühlschrank aufbewahrt, 6 bis 8 Wochen haltbar.

Aszitesflüssigkeit und Nabelstrangserum zeigten bei der Elektrophorese die gleichen Proteinfraktionen wie gewöhnliches Serum, jedoch in anderen Mengenverhältnissen. Insbesondere war der γ -Globulingehalt des Nabelstrangserums gering. Daß das Serum von Neugeborenen wenig γ -Globulin enthält, ist bekannt²⁰. Der Proteingehalt des Embryonalextrakts war niedrig.

Die radioaktiven Substrate wurden aus Amersham bezogen. Sie waren biosynthetisch gewonnen worden und waren an allen Kohlenstoffatomen annähernd gleichmäßig markiert. Vor der Verwendung wurden sie papierchromatographisch gereinigt. Das in freier Form schwer lösliche Tyrosin wurde in Form des Hydrochlorids eingesetzt. Die spezifischen Aktivitäten (dpm = Zerfälle/Min.) betragen:

D-Glukose	0,01 mC/0,13 mg	= $1,7 \cdot 10^8$ dpm/mg,
Glykokoll	0,01 mC/0,2 mg	= $1,1 \cdot 10^8$ dpm/mg,
L-Alanin	0,01 mC/0,3 mg	= $7,3 \cdot 10^7$ dpm/mg,
L-Tyrosin	0,01 mC/0,13 mg	= $1,7 \cdot 10^8$ dpm/mg.

Arbeitsweise

Um möglichst gleichartige und homogene Kulturen zu erhalten, wurden die Gewebe in Schleierform gezüchtet^{18, 21}. Die bei der Explantation erhaltenen „Stückkulturen“ wurden kurze Zeit mit verdünnter Trypsinlösung behandelt. Dabei werden das Fibrinnetzwerk, in das die Kulturen eingebettet sind, und der Zellverband gelöst. Wenn die Einwirkung des Trypsins rechtzeitig unterbrochen wird, bleibt ein Teil der Zellen vermehrungsfähig. Aliquote Anteile der erhaltenen Zellsuspension wurden nun in mehrere mit Plasma ausgekleidete Proberöhrchen übertragen. Die Zellen werden durch das Plasma an der Wand fixiert und wachsen dort weiter.

Die Röhren wurden mit je 1 ml Nährmedium beschickt und in einer langsam gedrehten Trommel (12 rph) bei 37° bebrütet. Zunächst sank die Zahl der Zellen ab, da viele der geschädigten Zellen (etwa 70% der Gesamtzahl) sich auflösen. Nach 3 oder 4 Tagen aber war der Einsatzwert der Zellzahl wieder erreicht. Die Zahl der Zellen kann jederzeit bestimmt werden, indem man sie mit Trypsin ablöst und die Suspension im Häemocytometer auszählt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Zellzahl nicht an den radioaktiven Kulturen selbst, sondern jeweils an einer größeren Zahl Parallelkulturen bestimmt. Aus der Zellzahl konnte auch die Menge an Protein und die Zellmasse abgeschätzt werden, da eine Bestimmung des Stickstoffs

²⁰ A. Polson, *Nature* **152**, 413 (1943).

²¹ G. Kellner und L. Stockinger, *Arch. internat. pharmacodyn.* **90**, 259 (1957).

nach *Kjeldahl* ergeben hatte, daß 10^6 Mesenchymzellen $60\text{ }\mu\text{g}$ und 10^6 HeLa-Zellen $92\text{ }\mu\text{g}$ N enthielten. Das berechnete Frischgewicht jeder Kultur betrug größenordnungsmäßig 1 mg.

Die Bebrütung mit dem radioaktiven Substrat dauerte stets 4 Tage. Zur Gewinnung der löslichen Proteine wurde die Nährlösung abgegossen, das Gewebe eingefroren, wieder aufgetaut und darauf durch einen motorisch angetriebenen Glaspistill unter Zusatz von Boratpuffer nach *Smithies* ($\text{pH} = 8,5$)²² und Quarzsand mechanisch zerkleinert. Mikroskopische Betrachtung zeigte, daß keine intakten Zellen mehr vorhanden waren. Zur Entfernung von Sand und Zellresten wurde zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit mit der abgegossenen Nährlösung vereinigt.

Zur Reinigung und Konzentrierung der Eiweißlösung wurde unter Druck ultrafiltriert²³. Das verwendete Gerät nahm 5 ml auf und die Fläche der mit einer seichten Mulde versehenen Siebplatte betrug $3,3\text{ cm}^2$. Das Ultrafilter LSG 60 (Membranfiltergesellschaft Göttingen) ruhte auf einer porösen, aber kaum quellenden Zwischenschicht aus Nylon (Müllergaze). Der Druck betrug 15 Atmosphären (Stickstoff). Die Filtration erfolgte unter Eiskühlung und benötigte samt Waschen 10–12 Stdn. Zu Beginn betrug die Geschwindigkeit 2 ml 2%iger Eiweißlösung/Std. Die Eiweißlösung wurde auf 30% angereichert; das Konzentrat wurde 4mal mit dem Boratpuffer ausgewaschen. Besondere Versuche unter Einsatz einer Nährlösung mit Gehalt an Radioglukose sowie (zur Verdrängung) von 20 mg inaktiver Glukose hatten gezeigt, daß im 3. Waschwasser nur mehr 0,27, im 4. Waschwasser nur mehr 0,01 und im Eiweißkonzentrat 0,03% des Radiokohlenstoffs vorlagen.

Die Auftrennung der Proteine erfolgte durch Hochspannungselektrophorese. Die selbstgebaute Spannungsquelle bestand aus einem Regeltransformator und einem Hochspannungstransformator mit Gleichrichterröhre und lieferte sekundärseitig bis zu 4000 Volt bei einer Leistung bis zu 260 Watt. Die Elektrophorese wurde in einer geschlossenen Kammer aus Plexiglas mit einer Trennstrecke von 23 cm durchgeführt. Als Trägermaterial dienten Gele aus 14 bis 15 g löslicher Stärke — und zwar hier analysenreiner Stärke von Riedel-de Haen — in 100 ml verd. Boratpuffers²². Die Gele wurden auf dünne hydrophobierte Glasplatten gegossen und während der Elektrophorese (Dauer 3 bis 4 Stdn.) durch Auflegen auf einen wasserdurchströmten Blechbehälter gekühlt. Die Elektroden waren reversible Kupfer-Kupfersulfat-Elektroden. Die leitende Verbindung zu den Gelen wurde durch Stromschlüssel aus 6%iger KCl-Lösung mit 2% Agar und puffergetränkte Dochte aus mehreren Lagen saugfähigen Filterpapiers hergestellt. Zwischen den Dochten und dem Gel befanden sich Strömungsbarrieren aus Dialysierschläuchen²⁴. Die Spannungen betrugen 700 bis 800 V, entsprechend Feldstärken von 30 bis 35 V cm^{-1} . Die Breite der Stärkeplatte war 14 cm.

Die Proteine wurden auf einem Längsstreifen des Gels durch Anfärbung mit einer kalten gesättigten Lösung von Amidoschwarz 10 B in Wasser-Methanol-Eisessig (50 : 50 : 10) und Elution des überschüssigen Farbstoffs mit dem gleichen Lösungsmittel lokalisiert²². Ein anderer (breiterer) Längsstreifen wurde für die Radioaktivitätsbestimmung verwendet.

Die Zonen des letzteren Streifens, in denen sich die radioaktiven Proteine befanden, wurden mit dem Spatel voneinander getrennt und eluiert. Dazu

²² O. *Smithies*, Biochemic. J. **61**, 629 (1955).

²³ R. *Zsigmondy*, Angew. Chem. **26**, 447 (1913).

²⁴ H. *Miehl*, Mh. Chem. **83**, 737 (1952).

wurde die Stärke auf den Boden von Zentrifugenröhrchen gebracht, ihre Gelstruktur durch Einfrieren und nachfolgendes Auftauen mit Puffer zerstört und die nun in Suspension vorliegende Stärke durch 2stündiges Stehen in Eiswasser und Zentrifugieren von der Proteinlösung getrennt. Stickstoffbestimmungen zeigten, daß 90% des Proteins wiedergewonnen wurden. Sodann wurden die Proteine mit Trichloressigsäure ausgefällt, durch Zentrifugieren abgeschieden, naß zu CO₂ verbrannt, dieses in Lauge aufgefangen und mit Bariumion gefällt²⁵. Schließlich wurde die Aktivität mit dem Gas-Geiger-Zählrohr bestimmt²⁶. Die Leerwerte von etwa 50 min⁻¹ wurden von den an den Proben gemessenen Aktivitäten abgezogen; Differenzen von weniger als 10 min⁻¹ wurden nicht als signifikant betrachtet.

Die einzelnen Proteinfractionen wurden durch zweidimensionale Elektrophorese identifiziert²⁷. Dazu wurde die Proteinlösung zuerst in üblicher Weise der Papierelektrophorese mit einer Trennstrecke von 10–12 cm unterworfen²⁸. Der Papierstreifen wurde dann der Länge nach auseinandergeschnitten und die eine Hälfte mit Amidoschwarz angefärbt, so daß die Orte der verschiedenen Proteinbanden bekannt waren²⁹. Aus der anderen Hälfte wurde ein Längstreifen von etwa 3 mm Breite ausgeschnitten, in einem Stück quer in eine Stärkegelplatte gesteckt und der Elektrophorese unterzogen. Dadurch ließ sich das Verhalten der Proteinfractionen bei Papier- und Stärkeelektrophorese vergleichen. Bei 23 cm Trennstrecke in der Stärke wurden 7 bis 8 Banden verschiedener Intensität erhalten. Zwischen Anode und Kathode folgten einander:

1. Die Präalbumine^{22, 30, 31}, deren Menge gering war.
2. Eine breite Albuminzone ohne ausgeprägte Feinstruktur.
3. Eine schmale Linie, die den α_1 -Globulinen zugeschrieben wurde.
4. Ein breiterer Streifen von α_2 -Globulinen, der bei längeren Trennstrecken noch in 2 bis 3 Unterfraktionen aufgespalten wurde.
5. Zwei nahe aneinander liegende, meist ineinander verfließende Linien, deren Zuordnung nicht mit Sicherheit gelang. Die Proteine wurden als α, β -Globuline bezeichnet.
6. Eine scharfe und intensive Linie des β -Globulins.
7. Bei Erwachsenenserum eine schwache Bande, die ebenfalls zu den β -Globulinen gehörte. Diese Zone fehlte bei Aszitesflüssigkeit und Nabelstrangserum.
8. Auf der Startlinie oder etwas zur Kathode verschoben die breite, meist diffuse γ -Globulinzone.

Ergebnisse

Um den Einbau von Radiokohlenstoff in Protein durch die Gewebe bestimmen zu können, mußten auch Versuche über die Aufnahme von Radiokohlenstoff durch das Nährmedium für sich allein („Blindwert“)

²⁵ D. D. van Slyke und J. Folch, J. Biol. Chem. **136**, 509 (1940).

²⁶ E. Broda und G. Rohringer, Z. Elektrochem. **58**, 634 (1954).

²⁷ O. Smithies und M. D. Poulik, Nature **177**, 1033 (1956).

²⁸ W. Grassmann und K. Hannig, Dtsch. med. Wschr. **76**, 333 (1951).

²⁹ Z. Puřar, Z. physiol. Chem. **296**, 62 (1954).

³⁰ E. A. Kabat, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **49**, 260 (1942).

³¹ H. E. Schultze, M. Schönenberger und G. Schwick, Biochem. Z. **328**, 267 (1956).

angestellt werden. Tatsächlich war schon früher eine wenn auch geringe Aufnahme durch Proteine des Mediums festgestellt worden¹⁷. Als Aufnahmeleistung des Gewebes selbst ist dann die Differenz zwischen der in Anwesenheit des Gewebes festgestellten Aktivität des Eiweißes und dem Blindwert zu betrachten. Daher wurde parallel zu jeder mit Gewebe ausgeführten Versuchsserie eine Reihe von Versuchen mit Nährmedium ohne Gewebe laufen gelassen.

Für jeden Versuch wurden Substrate mit Aktivitäten von je einigen Zehntel Mikrocurie (also einigen 10^5 dpm) eingesetzt. Zur Berechnung der in die Proteine aufgenommenen Kohlenstoffmenge mußte nun auch die spezifische Aktivität des Substrats bekannt sein. Die effektive spezifische Aktivität war stets kleiner als die spezifische Aktivität der zugesetzten markierten Verbindungen, da der Nährboden von vornherein Glukose und Aminosäuren enthielt. Die effektive spezifische Aktivität der Glukose wurde ermittelt, indem die Glukose des Nährbodens (der „Träger“) nach der Methode von Kowarski³² bestimmt wurde. Ihre Menge betrug 0,6 mg/ml. Demgegenüber war die Menge der zugesetzten radioaktiven Glukose zu vernachlässigen. Hingegen können die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren im Medium ohne großen experimentellen Aufwand nicht bestimmt werden. Daher wurde dem Medium jeweils zusammen mit der markierten Aminosäure die gleiche Aminosäure in unmarkiertem Zustand und in solcher Menge (einige Zehntel mg je Versuch) als Träger zugesetzt, daß die Gesamtkonzentration praktisch nur von diesem Zusatz abhing.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Jeder einzelne Zahlenwert ist das Mittel aus 2 bis 3 Parallelversuchen. Die Spalten „mit Zellinhalt“ unterscheiden sich von den Spalten „ohne Zellinhalt“ dadurch, daß im ersteren Falle der lösliche Teil des Inhaltes der zerkleinerten Zellen von je 3 Kulturen mit dem abgießbaren Medium vereinigt worden war, im letzteren Falle aber nicht. Die Aktivitäten der oben aufgezählten α - und β -Globulinfraktionen wurden zwar bestimmt³³, doch wurde in die Tabelle 1 nur die Summe dieser Aktivitäten aufgenommen, da diese Aktivitäten stets relativ gering waren und daher nicht klar ist, inwieweit sie reell sind. Schon eine bescheidene Verschmierung des fast immer wesentlich stärker aktiven γ -Globulins und insbesondere des Albumins über den Streifen hätte Aktivitäten bei den Mittelfractionen vortäuschen können. Das Präalbumin, dessen Aktivität stets gering war, ist in Tabelle 1 mit dem Albumin zusammengezogen. In Tabelle 1a ist auch die Aktivität des α_1 -Globulins im Albumin enthalten, da in diesem Fall experimentell keine klare Trennung erfolgte.

³² M. Klopstock und A. Kowarski, Praktikum der klinischen Untersuchungsmethoden. Berlin, 1938.

Tabelle 1. Aufnahme von Radiokohlenstoff aus verschiedenen Substraten durch die löslichen Proteine (dpm)

Proteinfraction	Blindwert	Aktivität des Proteins			
		ohne Zellinhalt		mit Zellinhalt	
		Mesenchym	HeLa	Mesenchym	HeLa
a) Glukose					
(Einsatz: $3,4 \cdot 10^5$ dpm, Träger: 0,6 mg/Röhrchen)					
Albumin	235	870	690	1350	1140
γ -Globulin	50	190	155	270	280
Gesamt	370	1300	940	2080	1700
Prozent des Einsatzes ...	0,11	0,38	0,27	—	—
Zellzahl/Röhrchen ($\times 10^{-3}$)					
Anfang	—	488	176	488	176
Ende	—	554	238	554	238
b) Glykokoll					
(Einsatz: $4,4 \cdot 10^5$ dpm, Träger: 0,4 mg/Röhrchen)					
Albumin	155	415	295	940	1120
γ -Globulin	0	280	160	520	1560
Gesamt	190	1090	540	2250	3040
Prozent des Einsatzes ...	0,043	0,25	0,12	—	—
Zellzahl/Röhrchen ($\times 10^{-3}$)					
Anfang	—	655	166	655	166
Ende	—	670	175	670	175
c) Alanin					
(Einsatz: $1,0 \cdot 10^6$ dpm, Träger: 0,5 mg/Röhrchen bei Blindwert; Einsatz: $2,0 \cdot 10^5$ dpm, Träger: 0,4 mg/Röhrchen bei Gewebe)					
Albumin	375	170	32	345	990
γ -Globulin	0	165	32	210	640
Gesamt	375	520	210	940	3050
Prozent des Einsatzes ...	0,038	0,26	0,11	—	—
Zellzahl/Röhrchen ($\times 10^{-3}$)					
Anfang	—	346	504	346	504
Ende	—	850	770	850	770
d) Tyrosin					
(Einsatz: $8,8 \cdot 10^5$ dpm, Träger: 0,4 mg/Röhrchen bei Blindwert; Einsatz: $3,5 \cdot 10^5$ dpm, Träger: 0,4 mg/Röhrchen bei Gewebe)					
Albumin	1200	8590	3910	13800	8000
γ -Globulin	285	460	250	870	710
Gesamt	2150	10000	4940	19200	9850
Prozent des Einsatzes ...	0,25	2,9	1,4	—	—
Zellzahl/Röhrchen ($\times 10^{-3}$)					
Anfang	—	646	347	646	347
Ende	—	1400	417	1400	417

Hingegen sind in den Tabellen 2 und 3 auch die Einzelwerte der Mittelfractionen aufgenommen³³.

In Tabelle 2 wird die Aufnahme des Radiokohlenstoffs in die einzelnen Fraktionen durch Gewebe in Prozent des eingesetzten Radiokohlenstoffs ausgedrückt. Dabei sind die Blindwerte bereits abgezogen. Hier mußte berücksichtigt werden, daß für die unter „mit Zellinhalt“ angegebenen Werte das Zellmaterial von je 3 Kulturen gemeinsam aufgearbeitet wurde. Die in Tabelle 2 angeführten Werte sind bereits auf das Zellmaterial von je einer Kultur berechnet.

Tabelle 2. Aufnahme von Radiokohlenstoff in die Fraktionen (mit Zellinhalt)
(Prozent des Einsatzes)

Fraktion	Glukose		Glykokoll		Alanin		Tyrosin	
	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa
Präalbumin + Albumin . . .	} 0,24	0,18 {	0,10	0,10	0,08	0,14	2,8	1,4
α_1 -Globulin . .			0,02	0,012	0,015	0,06	0,23	0,05
α_2 -Globulin . .			0,025	0,007	0,05	0,07	0,15	0,06
α, β -Globulin . .			0,03	0,005	0,03	0,06	0,09	0,01
β -Globulin . . .			0,04	0,01	0,03	0,08	0,09	0,05
γ -Globulin . . .	0,05	0,04	0,08	0,14	0,09	0,12	0,14	0,08
Summe	0,35	0,25	0,29	0,27	0,29	0,53	3,50	1,65
Einbau, gerech- net als μg Substrat .	2,1	1,5	1,2	1,1	1,2	2,1	14,0	6,6

Tabelle 3. Einbau von Radiokohlenstoff je Einheit der Zellmasse (μg Substrat je mg Stickstoff)

Fraktion	Glukose		Glykokoll		Alanin		Tyrosin	
	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa
Eingebautes Substrat (μg)	2,1	1,5	1,2	1,1	1,2	2,1	14,0	6,6
Zellmasse (μg N):								
Anfang	29	16	39	15	21	46	39	32
Ende	33	22	40	16	51	71	84	38
Spezifischer Einbau (bezogen auf								
Anfang	73	92	31	73	57	46	360	210
Ende)	64	67	30	69	23	29	167	174

³³ Siehe G. Manner, Dissertation Univ. Wien (1957).

In Tabelle 3 wird die Aufnahme auf die relativen Zellmassen, die als mg Stickstoff ausgedrückt werden, bezogen („Spezifische Aufnahme“). Die spezifische Aufnahme wurde nicht auf den Zuwachs an Zellmasse berechnet, zum Teil deshalb, weil die Daten zu ungenau geworden wären, hauptsächlich aber, weil zweifellos parallel mit dem Einbau von Aminosäure in zugewachsenes Eiweiß eine Erneuerung des ursprünglich vorhandenen Eiweißes erfolgt.

Schließlich wird in Tabelle 4 die Verteilung des aufgenommenen Radiokohlenstoffs über die einzelnen Proteinfractionen in Prozent der Gesamtaufnahme angegeben.

Tabelle 4. Verteilung des eingebauten Radiokohlenstoffs über die Fraktionen (%)

Fraktion	Glukose		Glykokoll		Alanin		Tyrosin	
	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa	Mesen- chym	HeLa
Präalbumin +								
Albumin	68	75	35	37	28	26	80	85
α_1 -Globulin			7	4,5	5	11	6,5	3
α_2 -Globulin	4	0	9	2,5	17	13	4,5	3,5
α_3 -Globulin	7	12,5	10	2	10	11	2,5	0,5
β -Globulin	7	2	14	4	10	15	2,5	3
γ -Globulin	14	17	28	52	31	22	4	5

Mit der „Ninhydrinprobe“ wurde aufgeklärt, ob der aufgenommene Radiokohlenstoff wirklich in der peptidisch verknüpften Kette des Eiweißes enthalten ist. Die Existenz von Blindwerten (also einer Radioaktivität von Protein unter Umständen, unter denen die Bildung von Peptidbindungen nicht in Frage kommt) zeigt, daß eine andersartige Aufnahme von Radiokohlenstoff möglich ist; dies ist auch von anderen Autoren festgestellt worden. Ninhydrin entwickelt nur mit freien Carboxylgruppen, die Aminogruppen benachbart sind, Kohlendioxyd. An den Carboxylgruppen markiertes Protein kann daher erst nach Hydrolyse bei Behandlung mit Ninhydrin nennenswerte Mengen radioaktives Kohlendioxyd liefern. Nach *Brunish* und *Luck* versagt die Ninhydrinprobe bei bestimmten konjugierten Proteinen (Nukleohistonen), nicht aber bei Albuminen und Globulinen³⁴.

Zur Durchführung wurden die löslichen Proteine von (1) Mesenchym, (2) HeLa und (3) Nährmedium für sich allein nach Bebrütung mit radioaktiver Glukose nach der Vorschrift von *Winnick*^{35, 36} mit Ninhydrin be-

³⁴ *R. Brunish* und *J. M. Luck*, *J. Biol. Chem.* **184**, 529 (1950).

³⁵ *T. Winnick*, *Arch. Biochem. Biophysics* **27**, 65 (1950).

³⁶ Vgl. *E. A. Peterson* und *D. M. Greenberg*, *J. Biol. Chem.* **194**, 359 (1952).

handelt und die Radioaktivität des CO_2 geprüft. Andere Anteile der gleichen Proteinproben wurden zuerst mit Salzsäure hydrolysiert und dann erst der Behandlung mit Ninhydrin unterworfen. In dritten Anteilen schließlich wurde der gesamte Radiokohlenstoff der Proteinproben bestimmt.

Die Proteine des Nährmediums ergaben auch nach Hydrolyse keine signifikante Radioaktivität des mit Ninhydrin entwickelten CO_2 . Im Falle des Mesenchyms und des HeLa wurde größenordnungsmäßig ohne Hydrolyse 1%, mit Hydrolyse aber 10 bis 20% des Radiokohlenstoffs des Proteins im CO_2 aufgefunden.

Eine analoge Versuchsreihe wurde nach Bebrütung mit radioaktivem Glykokoll durchgeführt. Schon ein Vorversuch, in dem markiertes Glykokoll für sich allein mit Ninhydrin behandelt wurde, hatte weniger als die theoretische Menge Radiokohlenstoff im CO_2 ergeben. Auch die Aktivität des CO_2 , das nach Hydrolyse der Proteinproben erzeugt wurde, war stets geringer als erwartet. Jedoch ergab sich sowohl bei Mesenchym als auch bei HeLa eine Steigerung der Aktivität des mit Ninhydrin freigesetzten CO_2 auf das 10- bis 15fache, wenn das Protein vorher hydrolysiert worden war. Der Blindwert war im Falle der Bebrütung mit Glykokoll um eine Größenordnung niedriger als die Aktivität des durch Gewebe erzeugten Proteins; auch wies das aus den Proteinen des reinen Nährmediums durch Ninhydrin entwickelte CO_2 nicht einmal nach vorhergehender Hydrolyse nennenswerte Aktivität auf.

Im ganzen kann also aus der Ninhydrinprobe geschlossen werden, daß das Nährmedium für sich allein keine signifikante Menge Radiokohlenstoff aus Glukose oder Glykokoll in peptidischer Bindung einbaut. Die nicht geringe Menge Radiokohlenstoff, die bei Bebrütung mit Glukose aufgenommen wird und als Blindwert erscheint, liegt möglicherweise in Form einer Verbindung zwischen intakter Radioglukose und löslichem Eiweiß vor. *In vivo* ist schnelle Bildung von an der Zuckerkomponente markierten Glukoproteinen des Serums nach Zufuhr radioaktiver Glukose oder Fruktose beobachtet worden^{36a}. Bindung durch Adsorption kommt bei den vorliegenden Versuchen kaum in Frage, da ja bei der Trennung der Eiweißstoffe des Mediums von der Radioglukose unmittelbar nach deren Zusatz (also ohne Bebrütung) eine viel geringere Restaktivität des Eiweißes gefunden worden war.

Hingegen läßt das positive Ergebnis der Ninhydrinprobe — erst nach Hydrolyse — bei den Proteinen, die bei Bebrütung mit Gewebe erhalten worden waren, auf peptidischen Einbau radioaktiver Aminosäuren schließen. Eine nennenswerte Bindung von Zucker an die Gewebeproteine ist übrigens schon deshalb nicht zu erwarten, weil ihre Menge

^{36a} H. Südhof und S. Abraham, Arch. Biochem. Biophysics **71**, 221 (1957).

viel kleiner ist als die der Proteine des Nährmediums, bei denen eine solche Bindung gefunden worden war.

Diskussion

Die Experimente zeigen, daß isolierte Gewebe von Mesenchym und HeLa-Tumor Kohlenstoff aus Glukose, Glykokoll, Alanin und Tyrosin in eine Anzahl löslicher Proteine einbauen, die durch ihr Verhalten im elektrischen Felde unterschieden werden können. Im folgenden werden die Proteine lediglich auf Grund ihres Verhaltens bei der Elektrophorese eingeteilt.

Der Radiokohlenstoff der Glukose muß zuerst in Aminosäuren übergegangen sein; ein solcher (enzymatisch katalysierter) Übergang ist nicht nur oftmals an intakten Tieren³⁷ oder Gewebeschnitten³⁸, sondern auch schon an Gewebekulturen¹⁶ beobachtet worden. Aus der Größe des Gehalts von Alanin und Asparaginsäure an Radio-kohlenstoff wurde geschlossen, daß Fibroblasten ein Enzymsystem enthalten, das das aus radioaktiver Glukose glykolytisch gebildete Pyruvat transaminiert¹⁶. Dagegen konnte der Einbau von radioaktivem Alanin (oder Glykokoll) in den vorliegenden Experimenten durch Konkurrenz mit den Umwandlungsprodukten inaktiver Glukose des Mediums nicht beeinträchtigt werden, da die Pools dieser beiden Aminosäuren sehr groß waren. Beim Tyrosin kommt eine solche Konkurrenz überhaupt nicht in Frage, wie sogleich dargelegt werden wird.

Kulturen von Mesenchym und HeLa benötigen 13 verschiedene freie Aminosäuren. Unter den hier untersuchten drei Aminosäuren hat sich freies Tyrosin (im Gegensatz zu Glykokoll oder Alanin) als essentiell erwiesen. Damit war der Einbau jedenfalls einer der hier eingesetzten Aminosäuren auch nach einer anderen Methode nachgewiesen worden³⁹.

In bestimmten Zellen und Geweben ist ein enzymatisch katalysierter „Austausch“ von freien Aminosäuren mit Aminosäuren, die in Proteinen enthalten sind, nachgewiesen worden^{40, 41}. Da aber die hier untersuchten Gewebe schnell wuchsen, dürften die markierten Aminosäuren mindestens vorwiegend zum Neuaufbau von Protein verwertet worden sein. Übrigens kann eine Aminosäure offenbar nur dann essentiell sein, wenn sie zur Neubildung von Protein herangezogen wird.

³⁷ Siehe z. B. H. R. Arnstein und D. Keglvić, *Biochemic. J.* **62**, 199 (1956).

³⁸ Siehe z. B. P. N. Campbell, *Biochemic. J.* **61**, 496 (1955).

³⁹ H. Eagle, *Science* **122**, 501 (1955); *Arch. Biochem. Biophysics* **67**, 432 (1957).

⁴⁰ E. F. Gale und J. Folkes, *Biochemic. J.* **55**, 721, 730 (1953).

⁴¹ M. Rabinovitz, M. E. Olson und D. M. Greenberg, *J. Biol. Chem.* **210**, 837 (1954).

Der Kohlenstoff der Substrate wird sowohl durch Mesenchym als auch durch HeLa vorwiegend in die Albuminfraktion und (mit Ausnahme des Tyrosins) in die γ -Globulinfraktion eingebaut. Die untersuchten Gewebe sind also zur autonomen Bildung von Eiweißkörpern befähigt, die sich elektrophoretisch wie Serumalbumin bzw. γ -Globulin verhalten. Damit ist freilich über die chemische Natur der betreffenden Eiweißkörper wenig ausgesagt. Zu beachten ist auch, daß die Sera verschiedener Tierarten in ihren Zusammensetzungen stark voneinander abweichen^{42, 43}.

Ob der Kohlenstoff nach Einbau noch in Form der eingesetzten Aminosäuren vorliegt, wurde nicht untersucht. Auf Grund der allgemeinen Erfahrungen mit intakten Tieren und Gewebeschnitten kann man vermuten, daß dies weitgehend der Fall ist. Auch durch Kulturen von Herz und Lunge embryonaler Hühnchen wird der Kohlenstoff (von Alanin und Phenylalanin) fast ausschließlich in unveränderter Form eingebaut; nach Bebrütung mit markiertem Glykokoll allerdings wurde Aktivität auch, wie zu erwarten, im Serinrest gefunden¹³. Dies gilt auch für Leberhomogenate⁴⁴. Der bemerkenswert starke Einbau des Kohlenstoffs des Tyrosins, wie er hier gefunden wurde, dürfte damit in Zusammenhang stehen, daß diese Aminosäure nur langsam oxydiert wird^{10, 12}.

Wenn alle Proteine durch die Gewebekulturen mit Geschwindigkeiten aufgebaut worden wären, die den anfangs im Nährmedium vorhandenen Mengen dieser Proteine proportional waren, so hätten die in die einzelnen Proteinfraktionen eingebauten Mengen an Radiokohlenstoff im Verhältnis der Anteile der Fraktionen an der Gesamtmenge der für den betreffenden Versuch verwendeten Aminosäure stehen müssen. Die Berechnung zeigt, daß dies bei weitem nicht zutrifft³³. So werden Glykokoll und Alanin stärker in die γ -Globulinfraktion eingebaut, als dem Anteil dieser Fraktion am gesamten Glykokoll bzw. Alanin entspricht. Es war auch nicht zu erwarten, daß die beiden untersuchten Gewebearten Proteine derselben Art und im selben Verhältnis erzeugen, wie sie im Nährmedium vorliegen.

Die Aufnahme von Radiokohlenstoff aus Glykokoll in die γ -Globulinfraktion durch HeLa ist wesentlich größer als durch Mesenchym. Keine solche erhöhte Aufnahme wurde bezüglich Alanin oder Tyrosin festgestellt. Offenbar ist die erhöhte Aufnahme von Glykokoll nicht einfach auf eine gesteigerte Bildungsgeschwindigkeit der betreffenden Proteine in HeLa zurückzuführen, sondern die (elektrophoretisch definierte) γ -Globulinfraktion ist in HeLa anders zusammengesetzt als im Mesenchym. Auffallend ist auch die starke Aktivität der Albuminfraktion bei beiden

⁴² H. F. Deutsch und M. B. Goodloe, J. Biol. Chem. **161**, 1 (1945).

⁴³ D. H. Moore, J. Biol. Chem. **161**, 21 (1945).

⁴⁴ T. Winnick, E. A. Peterson und D. M. Greenberg, Arch. Biochem. Biophysics **21**, 235 (1949).

geweben; eine extrahepatische Bildung von Serumalbumin ist bisher nicht mit Sicherheit festgestellt worden^{45, 46}.

Über Unterschiede zwischen gesunden und krebserkrankten Tieren bezüglich des Gehalts an γ -Globulin (sowie auch an anderen Serumproteinen) wurde mehrfach berichtet, wobei freilich in den Tumortieren entweder vergrößerte oder aber verkleinerte Gehalte an γ -Globulin gefunden wurden^{1, 2}. Solche Widersprüche können nicht überraschen, da ja in den Tieren die direkte Bildung von Eiweiß durch den Tumor durch die indirekte Bildung über die Beeinflussung gesunden Gewebes verlagert wird. Ähnliche Probleme werden in bezug auf die Geschwindigkeit der Erneuerung der Serumproteine bei gesunden und Tumorkranken Tieren angetroffen; darüber liegen bisher nur wenige Arbeiten vor⁴⁷. So schreibt *Winzler*, daß die meisten Abnormalitäten im Serum eher als systemische Wirkung des Tumors auf den Wirt als als direkte Tumorstoffwechselwirkung zu betrachten seien; das dringendste Problem sei die Aufklärung des Ursprungs der Serumproteine¹.

Die radiochemische Untersuchung der verschiedenen Gewebe in Kultur bietet die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Problemkreises. Sowohl die Proteinbildung durch verschiedene Arten gesunder Gewebe als auch die Bildung durch Tumorgewebe können in methodisch einwandfreier Weise untersucht werden. Freilich muß die Kennzeichnung der Proteine durch ihr Verhalten bei der Elektrophorese durch weitere Verfahren ergänzt werden.

Nachtrag bei der Korrektur: In einer neueren Untersuchung wurde der Einbau von markiertem Glutamin durch HeLa-Gewebe in Kultur gemessen, jedoch keine Aufteilung des Proteins in Fraktionen vorgenommen⁴⁸. In einer weiteren Arbeit wurde gezeigt, daß Organkulturen Glykokoll, Serin, Alanin und einige weitere Aminosäuren, nicht aber Tyrosin aus (radioaktiver) Glukose bilden⁴⁹.

Wir danken Frau Dr. *B. Figdor* und Frau *A. Brom* für vielfache experimentelle Hilfe und dem Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research für eine großzügige Subvention. Den Österreichischen Stickstoffwerken, Linz, danken wir für leihweise Überlassung des Elektrophoresegeräts.

⁴⁵ *H. Tarver* und *W. O. Reinhardt*, *J. Biol. Chem.* **167**, 395 (1947).

⁴⁶ *L. L. Miller*, *C. G. Bly* und *W. F. Bale*, *J. Exper. Med.* **99**, 133 (1954).

⁴⁷ *E. Norberg* und *D. M. Greenberg*, *Cancer* **4**, 383 (1951).

⁴⁸ *L. Levintow*, *H. Eagle* und *K. A. Piez*, *J. Biol. Chem.* **227**, 929 (1957).

⁴⁹ *J. D. Biggers*, *M. Webb*, *R. C. Parker* und *G. M. Healy*, *Nature* **180**, 825 (1957).

Über die katalytische Hydrierung von Chinolen*

Von

A. Siegel und H. Bröll-Keckeis

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 27. Juni 1957)

Bei der katalytischen Hydrierung von freien Chinolen werden unter Wasserstoffaufnahme hydroaromatische Verbindungen gebildet, während bei den Chinolen andere Reduktionsmethoden, sowie bei den Chinolacetaten auch die katalytische Hydrierung zur Ausbildung von aromatischen Körpern führen.

Bei der Einwirkung von Reduktionsmitteln zeigen sowohl Chinole als auch Chinolacetate die Tendenz, unter Aufnahme von Wasserstoff und Abspaltung von Wasser bzw. Essigsäure in aromatische Körper überzugehen. So erhielten *K. Auwers*¹, sowie *E. Bamberger* u. Mitarb. bei der Reduktion von Chinolen (Ia) wie auch von Chinolacetaten (Ib) mit verschiedenen Reduktionsmitteln, wie Zinkstaub und Eisessig, Zink und Ammoniumchloridlösung, Schwefelige Säure sowie Ferrosulfat in allen Fällen sehr leicht die entsprechenden Stammphenole (II).



In analoger Weise führten auch die im Rahmen der Arbeiten von *F. Wessely* und Mitarb.² durchgeführten katalytischen Hydrierungen von

* Unserem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, in Dankbarkeit zum 60. Geburtstag gewidmet.

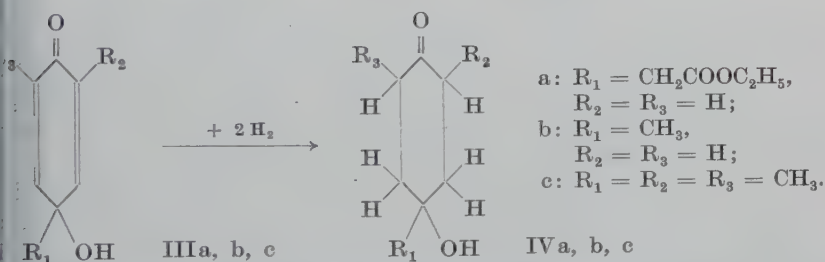
¹ *K. Auwers*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 455 (1902), *E. Bamberger* u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3636, 3642 (1900).

² *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950) und folgende Arbeiten.

Chinolacetaten in allen Fällen unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff pro Mol Substanz und Abspaltung von 1 Mol Essigsäure zur Bildung der entsprechenden Phenole.

In allen diesen Fällen bildet sich also das aromatische System unter Abspaltung von Wasser bzw. Essigsäure aus und es tritt weder Hydrierung der C=C-Doppelbindungen zu einem hydroaromatischen System, noch auch Reduktion der Ketogruppe zu einer sekundären Alkoholgruppe ein, wie sie rein formelmäßig bei den chinolischen Verbindungen möglich sein sollte.

Im Gegensatz hierzu beobachteten wir nun im Falle des 4-Carbäthoxymethyl-p-chinols (IIIa), dessen Bildung durch *Reformatski*-Reaktion aus Benzochinon in einer früheren Arbeit beschrieben wurde³, daß es bei der katalytischen Hydrierung unter Verwendung von Palladium-Bariumsulphat-Katalysator nicht, wie ursprünglich erwartet, 1 Mol, sondern vielmehr 2 Mol Wasserstoff aufnimmt. Als Reaktionsprodukt dieser Hydrierung konnten wir ein farbloses Öl isolieren, dem wir auf Grund seines Verhaltens die Struktur eines 4-Carbäthoxymethyl-cyclohexanol-(4)-ins (IVa) zuschrieben.



Durch Verseifung wurde die entsprechende Säure erhalten, deren Konstitution durch Vergleich mit einer auf synthetischem Wege — durch *Reformatski*-Reaktion von 1,4-Cyclohexandion mit Bromessigester — dargestellten Probe gesichert werden konnte.

Es war also in diesem Falle nicht zu der erwarteten hydrogenolytischen Abspaltung der OH-Gruppe unter Ausbildung eines aromatischen Systems gekommen, sondern zu einer glatten Hydrierung der beiden C=C-Doppelbindungen des Chinols. Das durch Acetylierung dieses Chinols dargestellte Chinolacetat ergibt hingegen wie die anderen bisher untersuchten Chinolacetate bei der Hydrierung die entsprechende aromatische Verbindung, nämlich den Äthylester der 4-Hydroxy-phenylessigsäure die nach Verseifung mit einer auf synthetischem Weg erhaltenen Säure identifiziert werden konnte. Es war somit nicht anzunehmen, daß das geschilderte Hydrierungsverhalten des Chinols auf die Carbäthoxygruppe in der Seitenkette

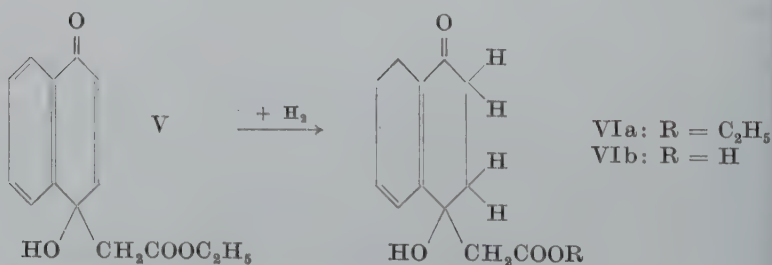
³ A. Siegel und H. Keckeis, Mh. Chem. 84, 910 (1953).

zurückzuführen wäre. Wir haben daraufhin auch noch weitere freie Chinole der katalytischen Hydrierung unterworfen und dabei Ergebnisse erhalten, die mit dem am Carbäthoxymethyl-p-chinol erhobenen Befund durchaus übereinstimmten.

So liefert das durch Umlagerung von p-Tolylhydroxylamin nach *E. Bamberger*⁴ dargestellte 4-Methyl-p-chinol (IIIb) bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Katalysator nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff eine kristallisierte Verbindung, die nach ihrem Verhalten als 4-Methylcyclohexanol-(4)-on (IVb) anzusprechen war. Auch die Konstitution dieser Verbindung konnte auf synthetischem Wege sichergestellt werden, denn sie ergibt bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung ein Diol, das mit dem durch die entsprechende *Grignard*-Reaktion aus Cyclohexandion-(1,4) erhaltenen 1,4-Dimethylcyclohexandiol-(1,4) identisch war.

In analoger Weise ergibt auch das durch Verseifung von 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat hergestellte 2,4,6-Trimethyl-p-chinol (IIIc) durch Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff das entsprechende 2,4,6-Trimethylcyclohexanol-(4)-on (IVc).

Es ist nur eine scheinbare Abweichung vom Verhalten der drei bisher erwähnten Chinole beim 2,3-Benzo-4-carbäthoxymethyl-p-chinol beobachtet worden, das durch die *Reformatski*-Reaktion aus 1,4-Naphthochinon erhalten worden war³; denn dieses nahm bei der analog durchgeführten katalytischen Hydrierung nur 1 Mol Wasserstoff auf und ergab dabei eine als 4-Hydroxy-4-carbäthoxymethyl-tetralon (VIa) zu bezeichnende Substanz. Es war also hier nur zur Aufnahme von Wasserstoff durch eine der beiden C=C-Doppelbindungen des Chinolsystems gekommen. Diese Tatsache läßt sich jedoch aus der Teilnahme der zweiten C=C-Doppelbindung des Chinols am aromatischen System des annelierten Benzolringes erklären. Die Hydrierung des durch Acetylierung des Chinols dargestellten Chinolacetats ergibt aber wieder unter Abspaltung von Essigsäure den Äthylester der 4-Hydroxy-naphthyl-essigsäure. Der Schmp. des durch Verseifung zur Säure und Methylierung mit Dimethyl-

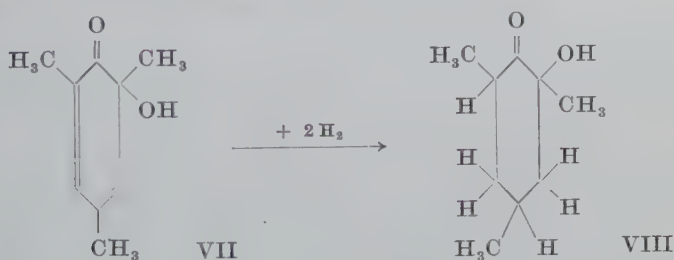


⁴ *E. Bamberger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 3600 (1900).

sulfat erhaltenen Methylesters stimmt mit den Literaturangaben⁵ voll überein.

Als Vertreter der Reihe der o-Chinole haben wir das 2,4,6-Trimethyl-o-chinol (VII) untersucht, über dessen Bildung in einer anderen Arbeit berichtet werden wird. Seine Hydrierung mit Pd-Katalysator führt ebenfalls zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff und Bildung eines als 2,4,6-Trimethyl-cyclohexanol-(2)-on (VIII) zu bezeichnenden Stoffes. Diese Verbindung kann in Form mehrerer Racemate vorliegen. Mit der Untersuchung dieser sterischen Verhältnisse haben wir uns nicht beschäftigt. Für das Vorliegen von Mischungen der Racemate spricht der ölige Charakter des Semicarbazons sowie des 2,4-Dinitrophenylhydrazons von VIII. Ähnliches gilt für die sterischen Verhältnisse bei IV c.

Die Reduktion des o-Chinols VII mit Zink und Schwefelsäure hingegen liefert glatt Mesityl. Ein analoges Ergebnis erhält man auch, sowohl bei der katalytischen Hydrierung als auch bei anderen Reduktionsverfahren, im Fall des entsprechenden Chinolacetats.



Die geschilderten Versuchsergebnisse zeigen also, daß der Übergang in ein hydroaromatisches System durch die katalytische Hydrierung anscheinend als allgemeine Eigenschaft der freien Chinole angesprochen werden kann, während sie bei anderen Reduktionsmethoden in aromatische Verbindungen übergehen. Die Frage, wodurch dieser Unterschied hervorgerufen wird, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, doch ist wohl die Annahme berechtigt, daß der prinzipiell verschiedene Reaktionsmechanismus der katalytischen Hydrierung einerseits und der Reduktion mit „naszierendem Wasserstoff“ andererseits ausschlaggebend ist. Wir möchten aber auf eine nähere Erörterung wegen ihres stark hypothetischen Charakters verzichten. Das gleiche gilt für die Frage nach dem Grund für das verschiedene Verhalten von Chinolen und Chinolacetaten bei der katalytischen Hydrierung. Wir wollen hier nur ein experimentelles Ergebnis mitteilen: Versuche am 4-Methyl-p-chinol (IIIb) haben gezeigt, daß dieses in verschiedenen Lösungsmitteln (Wasser, Äthanol, Methanol,

⁵ A. Mauthner, J. prakt. Chem. (2) 95, 60 (1917).

Eisessig, Tetrahydrofuran) mit Pd-Katalysatoren hydriert, unabhängig von der Art des Lösungsmittels immer das gleichartige Verhalten zeigt.

Bei der präparativen Aufarbeitung der Hydrierungsprodukte von 4-Methyl-p-chinol (IIIb) und 2,4,6-Trimethyl-p-chinol (IIIc) konnte jeweils auch eine geringe Menge des entsprechenden Phenols aufgefunden werden, ohne daß sich aber dessen Bildung in einer meßbaren Veränderung der Wasserstoffaufnahme geäußert hätte. Als Haupthydrierungsprodukte sind also auf jeden Fall die entsprechenden hydroaromatischen Ketone anzusehen.

Die o- bzw. p-Chinole sind also geeignete Ausgangsmaterialien zur Darstellung von sonst schwieriger zugänglichen substituierten α - bzw. γ -Hydroxy-cyclohexanon-Verbindungen, durch deren Reduktion 1,2- bzw. 1,4-Cyclohexandiole zugänglich sind. Nur sind, wie in einer anderen Arbeit mitgeteilt werden wird, die Chinole aus den leicht zugänglichen Chinolacetaten² nicht in allen Fällen leicht erhältlich.

Experimenteller Teil

Hydrierung des 4-Carbäthoxymethyl-p-chinols (IIIa) mit Pd/BaSO₄

0,9 g IIIa wurden in etwa 10 ml Äthanol gelöst und unter Zusatz von 10%igem Pd/BaSO₄-Katalysator bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Es trat eine rasche Wasserstoffaufnahme auf, die nach 1 Std. und einem Verbrauch von 2 Mol H₂ pro Mol Substanz zum Stillstand kam. Der Katalysator wurde sofann abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig im Vak. eingedampft. Der farblose, ölige Rückstand lieferte bei der Kugelrohrdestillation bei 0,01 mm ein zwischen 90 bis 110° übergehendes Öl. Ausbeute 0,5 g.

C₁₀H₁₆O₄. Ber. C 60,00, H 8,05, akt. H 0,50 (1 H).

Gef. C 60,21, H 7,90, akt. H 0,49.

Der so erhaltene Ester IVa wurde durch 1stünd. Einwirken von wäßr.-alkohol. NaOH verseift. Der nach Ansäuern der alkalischen Lösung und Eindampfen im Vak. erhaltene Rückstand wurde mit Methanol-Äther extrahiert. Dieser Extrakt ergab nach Abdestillieren des Lösungsmittels 0,3 g eines braunen Öles, aus dem durch Kugelrohrdestillation bei 0,01 mm und 200° Badtemp. gelbe Kristalle erhalten wurden, die nach 2maligem Umkristallisieren eine farblose, bei 122° schmelzende Säure lieferten.

C₈H₁₂O₄. Ber. C 55,81, H 7,02. Gef. C 55,78, H 7,09.

Die Mischschmp.-Bestimmung mit dem auf dem unten angegebenen Weg synthetisierten 4-Carboxymethyl-cyclohexanol-(4)-on ergab keine Depression.

Darstellung des 4-Carboxymethyl-cyclohexanol-(4)-ons

Zu einer Lösung von 1,4 g 1,4-Cyclohexandion⁶ und 2,9 g Bromessigsäureäthylester in 100 ml absol. Äther wurden 2,4 g Zinkspäne und einige Tropfen einer äther. Methylmagnesiumjodidlösung zugesetzt und dann unter kräftigem Rühren 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die

⁶ A. Meerwein, Ann. Chem. 398, 248 (1913).

vom überschüssigen Zink abdekantierte Lösung hydrolysierten wir mit verd. Salzsäure. Die durch Ausäthern der salzsauren Lösung erhaltene Ätherlösung wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgedampft. Es blieben hierbei 0,5 g eines roten Öls zurück, das bei der Destillation im Kugelrohr bei 100 bis $120^\circ/0,01$ mm etwa 0,2 g weißer Kristalle ergab, die bei 122° schmolzen.

Hydrierung des 4-Carbäthoxymethyl-p-chinols (IIIa) mit PtO_2

0,6 g IIIa nahmen bei der Hydrierung in alkohol. Lösung mit PtO_2 -Katalysator innerhalb von 2 Stdn. 3 Mol Wasserstoff auf. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt ergab bei der Destillation im Kugelrohr ein zähflüssiges Öl bei $140^\circ/0,01$ mm [4-Carbäthoxymethyl-cyclohexandiol-(1,4)].

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 59,40, H 8,97, akt. H 0,99 (2 H).
Gef. C 59,35, H 8,94, akt. H 1,02.

Der so erhaltene Ester wurde durch 1stünd. Erwärmen mit wäbr.-äthanol. Natriumhydroxydlösung am Wasserbad verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab nach Kugelrohrdestillation bei 140 bis $150^\circ/0,01$ mm ein farbloses Öl, dessen Analysenwerte die Annahme der Anwesenheit der entsprechenden freien Säure rechtfertigten.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 55,17, H 8,10. Gef. C 55,50, H 7,93.

Das 4-Carboxymethyl-cyclohexandiol-(1,4) konnte auch durch Hydrierung des Carbäthoxymethyl-cyclohexanolons unter Verwendung von PtO_2 als Katalysator erhalten werden, wobei dieses 1 Mol Wasserstoff pro Mol Substanz aufnahm.

Hydrierung des 4-Methyl-p-chinols (IIIb)

Das 4-Methyl-p-chinol wurde durch Umlagerung von p-Tolylhydroxylamin mit verd. Schwefelsäure nach E. Bamberger⁴ dargestellt. Die katalytische Hydrierung erfolgte in verschiedenen Lösungsmitteln (Methanol, Äthanol, Wasser, Eisessig, Tetrahydrofuran) und unter Verwendung verschiedener Katalysatoren (Pd auf Tierkohle, Pd auf BaSO_4 , Pd-Mohr). Unabhängig hiervon kam es in jedem Fall zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff. Das Reaktionsprodukt wurde nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels in Äther aufgenommen; die äther. Lösung schüttelten wir zur Abtrennung des als Nebenprodukt gebildeten p-Kresols mehrmals mit 10%iger Natronlauge aus. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb ein öliges Rückstand, der im Kugelrohr destilliert bei 130 bis $150^\circ/12$ mm übergang und dabei eisartige Kristalle lieferte, die bei 36 bis 38° schmolzen.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$. Ber. C 65,59, H 9,44. Gef. C 65,80, H 10,00.

Das so hergestellte 4-Methyl-cyclohexanol-(4)-on lieferte mit Dinitrophenylhydrazin in methanol. Lösung umgesetzt ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 127 bis 129° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4$. Ber. C 50,64, H 5,23, N 18,18, akt. H 0,65.
Gef. C 51,20, H 5,24, N 18,33, akt. H 0,59.

4-Methyl-cyclohexanol-(4)-on (IVb) wurde mit etwas mehr als der äquival. Menge äther. Methylmagnesiumjodidlösung versetzt, wobei es zum sofortigen Ausfallen eines weißen, voluminösen Niederschlages kam. Nach 1stünd. Erhitzen am Wasserbad hydrolysierten wir das Reaktionsgemisch mit Ammoniumchloridlösung und extrahierten diese Lösung über Nacht mit

Äther. Der Ätherextrakt lieferte nach Abdampfen des Lösungsmittels farblose Kristalle, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 194° schmolzen und mit dem nach der unten angeführten Methode erhaltenen Produkt keine Mischschmp.-Depression ergaben.

$C_8H_{16}O_2$. Ber. C 66,63, H 11,18. Gef. C 67,10, H 11,14.

Darstellung des 1,4-Dimethyl-cyclohexandiols-(1,4)

2 g 1,4-Cyclohexandion wurden mit der doppelten äquival. Menge Methylmagnesiumjodidlösung 2 Stdn. lang am Wasserbad in äther. Lösung erwärmt. Die analoge Aufarbeitung wie oben lieferte 0,8 g des entsprechenden bei 194° schmelzenden Diols.

Hydrierung des 2,4,6-Trimethyl-p-chinols (IIIc)

Die Hydrierung dieses Chinols führten wir völlig analog wie die des Chinols IVb durch. Wasserstoffaufnahme: 2 Mol. Bei der Aufarbeitung störte die geringe Menge des als Nebenprodukt gebildeten Mesitols, da es von dem öligen Hauptprodukt nicht durch fraktionierte Destillation getrennt werden konnte. Auch die Behandlung des Reaktionsgemisches mit Natronlauge führte wegen der geringen Laugelöslichkeit des Mesitols und der relativ guten Wasserlöslichkeit des hydroaromatischen Körpers nicht zu dem gewünschten Erfolg. Wir haben deshalb die nach der Hydrierung von 2,3 g IIIc erhaltene Lösung mit 1,6 ml Eisessig versetzt und nach Zusatz von 4,5 g *Girard*-P-Reagens unter Rückfluß $\frac{1}{2}$ Std. erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf Eis gegossen, mit Natriumhydrogencarbonat entsäuert und 3mal ausgeäthert. Diese äther. Lösung ergab nach Abdestillieren des Äthers und Wasserdampfdestillation etwa 0,6 g Mesitol.

Die oben erhaltene wäßr. Lösung der *Girard*-Produkte wurde nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und 2stünd. Stehen ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers erhielten wir als Rückstand ein Öl, das im Wasserstrahlvak. zwischen 80 bis 90° destillierte (1,5 g).

Das so erhaltene 2,4,6-Trimethyl-cyclohexanol-(4)-on lieferte, auf die übliche Art mit *Bradys* Reagens umgesetzt, ein nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol zwischen 155 bis 160° schmelzendes 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

$C_{15}H_{20}O_5N_4$. Ber. C 53,57, H 5,95, N 16,67.

Gef. C 53,58, H 6,06, N 16,81.

Hydrierung des 2,4,6-Trimethyl-o-chinols (VII)

2 g VII, das durch Verseifung des entsprechenden Chinolacetats erhalten worden war, nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Tierkohle-Katalysator innerhalb 1 Std. 2 Mol Wasserstoff auf. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir bei der Kugelrohrdestillation 1,5 g eines bei 0,02 mm/60 bis 70° übergelenden Öles, dessen Analysenwerte gegenüber den berechneten eine Abweichung ergaben, die auf einen Gehalt des hydroaromatischen Hydroxyketons an durch Wasserabspaltung gebildetem ungesättigten Keton zurückzuführen sein könnte.

$C_9H_{16}O_2$. Ber. C 69,19, H 10,32. Gef. C 71,72, H 10,32.

Bei der Umsetzung dieses Produktes mit Semicarbazidhydrochlorid in methanol. Lösung wurde ein öliges Semicarbazon erhalten, das erst nach

mehrtägigem Stehen im Eisschrank zu geringem Teil kristallisierte. Die gebildeten Kristalle wurden abgepreßt und nochmals aus Methanol umkristallisiert. Sie schmolzen bei 230° u. Zers.

Hydrierung des 4-Carbäthoxymethyl-2,3-benzo-p-chinols (V)

0,9 g V lieferten bei der Hydrierung in alkohol. Lösung mit Pd-BaSO₄-Katalysator nach einer Wasserstoffaufnahme von 1 Mol nach der üblichen Aufarbeitung ein bei 110 bis 140°/0,01 mm im Kugelrohr überdestillierendes Öl, das nach einigem Stehen erstarrte. Die so erhaltenen Kristalle (0,6 g) (VIa) schmolzen nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 75°.

C₁₄H₁₆O₄. Ber. C 67,74, H 6,45, akt. H 0,40, C₂H₅O 18,14.
Gef. C 67,86, H 6,25, akt. H 0,43, C₂H₅O 18,44.

Durch Verseifung des so erhaltenen Esters VIa mit alkohol. Natronlauge wurde nach der üblichen Aufarbeitung ein bräunlich gefärbtes Öl erhalten, das nach Kugelrohrdestillation bei 110°/0,01 mm weiße Kristalle der entsprechenden Säure (VIb) lieferte, die nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther zwischen 182 bis 184° schmolzen.

C₁₂H₁₂O₄. Ber. C 65,54, H 5,45. Gef. C 65,91, H 5,28.

Hydrierung von 4-Carbäthoxymethyl-p-chinolacetat

Das entsprechende Chinol wurde durch 12stünd. Stehen mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde durch Kugelrohrdestillation bei 100 bis 120°/0,01 mm das Chinolacetat in Form von weißen Kristallen erhalten, die nach nochmaliger Sublimation bei 38° schmolzen.

C₁₂H₁₄O₅. Ber. C 60,50, H 5,87, CH₃CO 18,06.
Gef. C 60,43, H 5,96, CH₃CO 18,35.

Bei der Hydrierung dieses Chinolacetats mit Pd-BaSO₄-Katalysator wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen und als Reaktionsprodukt ein farbloses Öl erhalten, das sofort durch Erwärmen mit alkohol. Lauge verseift wurde. Als Verseifungsprodukt erhielten wir nach Kugelrohrdestillation bei 120 bis 130°/0,01 mm bei 148° schmelzende Kristalle, die mit einer nach K. Kratzl und G. Billek⁷ hergestellten Probe der p-Hydroxyphenylelessigsäure keine Mischschmp.-Depression ergaben.

Hydrierung von 4-Carbäthoxymethyl-2,3-benzo-p-chinolacetat

Das Chinol V wurde analog wie IIIa acetyliert. Die entsprechende Aufarbeitung lieferte hier nur ein zwischen 120 bis 140°/0,01 mm im Kugelrohr übergehendes, sehr zähes, gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war, dessen Analysenwerte aber das Vorliegen des gewünschten Acetats beweisen.

C₁₆H₁₆O₅. Ber. C 66,66, H 5,55, CH₃CO 14,93.
Gef. C 66,50, H 5,49, CH₃CO 14,90.

0,6 g des Chinolacetats ergaben bei der Hydrierung mit Pd-BaSO₄-Katalysator in alkohol. Lösung durch eine Wasserstoffaufnahme von 1 Mol 0,5 g eines farblosen Öls, das im Kugelrohr zwischen 110 bis 140°/0,01 mm destillierte. Der so erhaltene 4-Hydroxy-naphthylelessigsäureäthylester wurde

wie üblich verseift und so bei 170 bis 180°/0,01 mm sublimierende weiße Kristalle erhalten, die sich bei 200° zersetzen.

$C_{12}H_{10}O_3$. Ber. C 71,29, H 4,99. Gef. C 71,21, H 4,95.

Die so gebildete Säure wurde mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung methyliert und so die bei 144 bis 145°⁷ schmelzende 4-Methoxy-naphthyl-essigsäure erhalten.

Die Analysen wurden von Herrn Univ.-Doz. Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Universitätsinstitutes durchgeführt.

Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. *J. Derkosch*.

⁷ Mh. Chem. **83**, 1053 (1952).

Über Vanadium(III)-hydroxyd*

Von

N. Konopik und A. Neckel

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 29. August 1957)

Durch Reduktion von Natriumvanadatlösungen an einer großflächigen Hg-Kathode läßt sich unter Sauerstoffausschluß Vanadium(III)-hydroxyd als kristalline bronzefarbene, leicht oxydable Verbindung gewinnen.

Obwohl Vanadium(III)-hydroxyd schon seit langem in der Literatur bekannt ist, hat anscheinend noch niemand versucht, diese äußerst oxydable Substanz in reiner Form zu gewinnen. *J. Locke* und *G. H. Edwards*¹ haben Vanadium(III)-hydroxyd durch Reduktion von Vanadyl-dichlorid mit Natriumamalgam im Wasserstoffstrom und anschließender Fällung mit Ammoniak dargestellt. Sie untersuchten jedoch das Hydroxyd nicht näher, sondern benutzten es zur Herstellung von 3wertigen Vanadiumsalzen. Weiterhin erwähnen die Autoren, daß die Verbindung beim Kochen von Kaliumhexacyanovanadat(III) mit Alkalien entsteht. Auch *A. Cioci*² beschreibt die Bildung eines Niederschlags von Vanadium(III)-hydroxyd beim Versetzen von Hexarhodanovanadaten(III) mit Ammoniak, mit den Hydraten und Carbonaten der Alkalien und Erdalkalien sowie mit Ammoniumsulfid. Nach *A. Piccini* und *N. Brizzi*³ fällt beim Versetzen von Vanadium(III)-chloridlösungen mit Alkalien Vanadium(III)-hydroxyd als flockiger, grüner Niederschlag aus. In neuerer Zeit titrierten *H. S. T. Britton* und *G. Welford*⁴ Lösungen von

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ Amer. Chem. J. **20**, 594 (1898); ref. Z. anorg. Chem. **19**, 378 (1899) und Chem. Zbl. **1898 II**, 627.

² Z. anorg. Chem. **19**, 309 (1899).

³ Z. anorg. Chem. **19**, 396 (1899).

⁴ J. Chem. Soc. London **1940**, 761.

Vanadium(III)-chlorid und Vanadium(III)-sulfat mit NaOH sowohl konduktometrisch als auch potentiometrisch. Sie beobachteten zwischen pH 4 und 5 den Beginn der Fällung eines grünen gelatinösen Niederschlags und schließen aus dem Alkaliverbrauch auf $V(OH)_3$. Nahezu von allen Autoren wird die besonders rasche Oxydierbarkeit der Substanz unter Braunfärbung erwähnt.

Bei Reduktionsversuchen von Natriumvanadatlösungen mit Natriumamalgam beobachteten wir das Auftreten eines bronzefarbenen Niederschlags. Da die auf diese Weise isolierte Substanz stets mit Quecksilber verunreinigt war, das sich unter milden Bedingungen nur sehr schwer entfernen läßt, konnte die Zusammensetzung der Verbindung nicht genauer untersucht werden. Vorläufige Versuche machten es wahrscheinlich, daß es sich um Vanadium(III)-hydroxyd handelt. Um die bei der Natriumamalgamreduktion auftretenden Schwierigkeiten zu vermeiden, wurde versucht, diese Verbindung durch elektrolytische Reduktion von Natriumvanadatlösungen an einer großflächigen Quecksilberelektrode darzustellen. Dabei wurde von der Überlegung ausgegangen, daß die Bedingungen der elektrolytischen Reduktion besser gelenkt werden können. Die weiter unten beschriebenen Versuche bestätigen diese Annahme.

Experimentelles

Schon wenige Versuche ließen erkennen, daß die vorliegende Substanz — besonders in feuchtem Zustande — äußerst oxydabel ist. Somit mußte möglichst unter Sauerstoffausschluß gearbeitet werden. Die im nachfolgenden beschriebene Versuchsanordnung stellt das Endergebnis dieser Bemühungen dar.

Darstellung der Natrium-ortho-Vanadatlösung. Hierzu wird eine carbonatfreie Natronlauge (Öllauge) durch Lösen gleicher Gewichtsteile fester NaOH und Wasser und durch Abfiltrieren von abgeschiedenem Natriumcarbonat unter CO_2 -Ausschluß bereitet. Den Titer der so gewonnenen Lauge bestimmt man nach Verdünnen durch Titration. Dann wird darin die äquivalente Menge Vanadiumpentoxyd gelöst und die Lösung soweit mit Aqua dest. aufgefüllt, daß sie 1 m an Na_3VO_4 ist.

Der benötigte *Stickstoff* wird nach F. R. Meyer und G. Ronge⁵ von Sauerstoff befreit.

Elektrolysezelle für die Reduktion von Vanadatlösungen. Abb. 1 zeigt die verwendete Apparatur, ein dickwandiges, mit einem Ablaßbahn versehenes Glasgefäß ($\varnothing$ etwa 10 cm), das durch einen mehrfach durchbohrten Gummistopfen *G* abgeschlossen wird. Eine große Bohrung trägt das Tondiaphragma *TD* (Diapor, Fa. Schumacher, Bietigheim), in dem sich der Anolyt (1 m Na_2SO_4 -Lösung) und die Kohleanode befinden. Durch eine weitere Bohrung führt die Stromzuführung, ein in einem Glasrohr eingeschmolzener Pt-Draht, zur großflächigen Hg-Kathode. Mittels lose sitzenden

⁵ Angew. Chem. 52, 637 (1939).

Glasrohres R wird während der Elektrolyse Stickstoff über die Lösung geleitet. Der Stromschlüssel St , der die Verbindung zur Bezugselektrode K herstellt, wird durch eine vierte Bohrung eingeführt.

Die Schaltung der Anordnung geht aus Abb. 2 hervor. Sie besteht im Prinzip aus dem Elektrolysestromkreis und aus dem Meßstromkreis zur Kontrolle des Kathodenpotentials. Der Elektrolysestrom wird einer 6-Volt-Starterbatterie entnommen und über einen 50-Ohm-Widerstand in Potentiometerschaltung geregelt. Im Stromkreis befindet sich zum Messen der durchgegangenen Strommenge ein Milliampere-meter und zwischen den Elektroden zum Überwachen der Klemmenspannung ein —

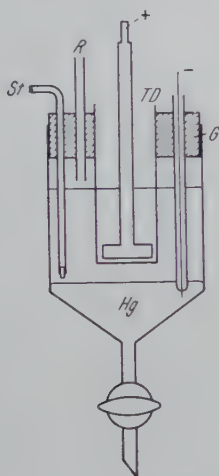


Abb. 1. Elektrolysegefäß

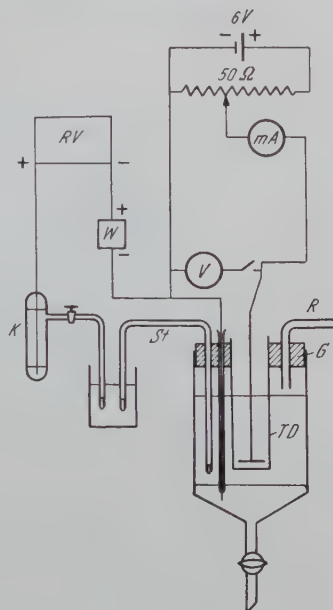


Abb. 2. Schaltschema

mittels eines Tasters kurzfristig einschaltbares — Voltmeter. Das Kathodenpotential wird mit einem Metrohm-Röhrenvoltmeter RV (Type E 148 C) gegen eine gesättigte Kalomelektrode K kontrolliert. Der Stromschlüssel St zur elektrolytischen Verbindung von Kalomelektrode und Kathodenraum reicht bis in die Nähe der Hg-Oberfläche und ist mit gesättigter K_2SO_4 -Lösung gefüllt. Da mit dem Metrohm-Kompensator nur Potentiale bis zu — 1400 mV gemessen werden können, ist dem Meßstrom ein Weston-Normalelement W entgegengeschaltet.

Elektrolyse. Vor Beginn der Elektrolyse wird zunächst doppelt destilliertes Hg in das Glasgefäß eingefüllt, der Gummistopfen G aufgesetzt und die Stromzuführung zur Kathode hergestellt. Nach Einfüllen der Ortho-Vanadat-lösung und Einsetzen des Anolyt und Kohleanode enthaltenden Tondiaphragmas wird zunächst während 15 Min. N_2 in den Katholyt, dann über die Elektrolytoberfläche geleitet und anschließend werden Kathode und Anode an die Stromquelle angeschlossen. Das Kathodenpotential wird auf etwa — 1700 mV eingestellt und konstant gehalten; die Stromstärke beträgt etwa 100 mA.

Unmittelbar nach Einschalten des Stromes entsteht an der Hg-Oberfläche eine dünne, regenbogenfarbene Deckschicht, die jedoch den Stromdurchgang nicht behindert und leicht aufreißt. Später bildet sich an der Hg-Oberfläche ein braungrüner Niederschlag, der in Form von Flocken in der Lösung schwebt. Der Elektrolyt färbt sich im Verlauf der Elektrolyse rotbraun. Nach etwa 5 bis 10 Stdn. wird die Elektrolyse unterbrochen und der Niederschlag unter weitgehendem Luftausschluß mittels der in Abb. 3 gezeigten Anordnung

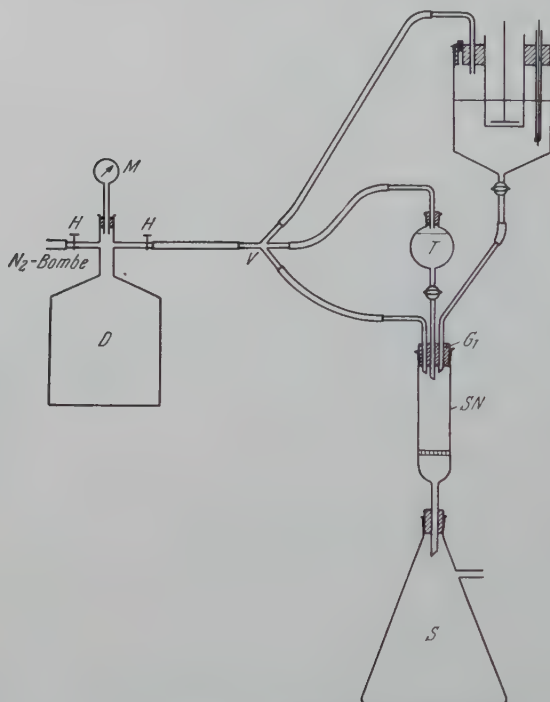


Abb. 3. Anordnung zum Filtrieren des Niederschlages

abfiltriert. Die Sinternutsche *SN* ist mit einem 3fach durchbohrten Gummi-stopfen *G₁* verschlossen. In der einen Öffnung sitzt ein Glasrohr, das über einen Vakuumschlauch mit dem Verteilerstück *V* verbunden ist, in der zweiten Bohrung ist ein ebenfalls an *V* angeschlossener Tropftrichter *T* eingesetzt, der ausgekochtes, im N_2 -Strom erkaltes destilliertes Wasser enthält. Die dritte Öffnung trägt ein Glasrohr, das über einen kurzen Vakuumschlauch in der in Abb. 3 gezeigten Weise zum Elektrolysegefäß führt. Glasrohr *R* (Abb. 1) wird durch ein dichtsitzendes Rohr ersetzt, das gleichfalls an *V* angeschlossen wird. Das Verteilerstück *V* ist über die Druckflasche *D*, die mit einem Manometer *M* und Regulierhähnen *H* versehen ist, mit einer N_2 -Bombe verbunden.

Nach Beendigung der Elektrolyse wird zunächst das Quecksilber abgelassen und das Elektrolysegefäß, wie oben beschrieben, mit der Sinternutsche *SN* und dem Verteilerstück *V* verbunden. Der Stromschlüssel *St*

wird entfernt und die Öffnung mit einem Gummistopfen fest verschlossen. Die Druckflasche *D* wird evakuiert und mit Stickstoff gefüllt. Nachdem sämtliche Zuleitungen gründlich mit N_2 durchspült worden sind, läßt man Lösung und Niederschlag in die Sinternutsche laufen, filtriert unter Druck und wäscht anschließend gründlich mit entlüftetem Wasser.

Oxydationszustand und Zusammensetzung der Verbindung

Kam es lediglich auf die Feststellung des *Oxydationszustandes* an, so wurde der Niederschlag unmittelbar nach dem Waschen noch in feuchtem Zustande analysiert.

Zu diesem Zwecke wird nur wenig Niederschlag hergestellt, der, wie oben beschrieben, abfiltriert und gründlich ausgewaschen wird. Nun ersetzt man Saugflasche *S* durch eine Saugflasche *S*₁, die etwa 200 ml heißes Wasser und eine zur vollständigen Oxydation nicht ausreichende abgemessene Menge 0,1 n $KMnO_4$ enthält, gibt in den Tropftrichter heiße, etwa 11 n H_2SO_4 , löst den Niederschlag, indem man die Schwefelsäure langsam darauftröpfen läßt und die gebildete Lösung durchdrückt. Die Lösung in *S*₁ wird anschließend mit Permanganat zu Ende titriert. Alle diese Operationen werden im N_2 -Strom ausgeführt. Nach beendeter Titration wird das gebildete Vanadat mit SO_2 quantitativ zu Vanadium(IV)-Salz reduziert, überschüssiges SO_2 mit CO_2 vertrieben und erneut mit Permanganat titriert.

Ist der zur Analyse gelangende Niederschlag ausschließlich 3wertig, so muß der erste Verbrauch bei der Permanganattitration doppelt so groß sein wie der Verbrauch nach Reduktion mit SO_2 . Im folgenden wird das Verhältnis des Permanganatverbrauches der ersten Titration zum Verbrauch nach Reduktion mit SO_2 als Oxydationsverhältnis bezeichnet.

Die auf diese Weise gefundenen Oxydationsverhältnisse liegen um 3 bis 5% tiefer als der theoretische Wert (2 : 1). Dieses Ergebnis zeigt, daß trotz aller getroffenen Maßnahmen noch Oxydationsmöglichkeiten vorhanden sind, die auszuschalten nur mit größtem apparativen Aufwand möglich wäre. In Hinblick auf die rasche Oxydierbarkeit der Substanz sind die erhaltenen Ergebnisse jedoch als befriedigend zu bezeichnen und wir glauben damit hinreichend bewiesen zu haben, daß zunächst ausschließlich 3wertiges Vanadium vorhanden ist.

Um den *Vanadiumgehalt* und damit die *Zusammensetzung der Verbindung* zu bestimmen, wurden Nutsche *SN* und Niederschlag möglichst rasch in einen Vakuumexsikkator gebracht und zunächst im Ölpumpenvak. (einstufige Drehschieberpumpe mit Gasballast; Type HVE 2, Fa. Pichler, Wien), später im Hochvak. (einstufige Quecksilberpumpe, Fa. Leybold, Köln) getrocknet. In dem so erhaltenen kristallinen, bronzefarbenen Produkt wurden Oxydationszustand und Vanadiumgehalt durch Titration mit $KMnO_4$ (siehe oben) ermittelt (vgl. Tabelle 1). Die Abwesenheit von Natrium konnte spektroskopisch festgestellt werden⁶. Auf Grund

⁶ Für die Durchführung der Versuche sind wir Herrn *H. Neuninger* sehr zu Dank verpflichtet.

des Oxydationsverhältnisses, des Vanadiumgehaltes sowie der Abwesenheit von Natrium handelt es sich bei der untersuchten Substanz um Vanadium(III)-hydroxyd, $V(OH)_3$.

Tabelle 1

Oxydationsverhältnis	% V gefunden	% V berechnet
1,74 : 1	49,96	50,03
1,72 : 1	50,02	50,03
1,74 : 1	50,18	50,03
1,72 : 1	50,07	50,03
1,78 : 1	50,02	50,01
1,69 : 1	50,01	50,04

Die in Spalte 1 angegebenen Oxydationsverhältnisse sind um 10 bis 15% kleiner als der theoretische Wert 2 : 1, was auf Oxydation im Verlauf des Trocknens der Substanz zurückzuführen ist. Mit zunehmender Oxydation ändert sich die Farbe des Niederschlags von Bronzefarben nach Braunviolett. Bei dem 4wertigen Anteil handelt es sich um $VO(OH)_2$, da beim Stehen an der Luft Produkte entstanden, deren Analyse ein Oxydationsverhältnis 1 : 1 und einen V-Gehalt ergab, der der Verbindung $VO(OH)_2$ entspricht. Spalte 2 enthält die experimentell gefundenen Vanadiumgehalte, Spalte 3 die auf Grund der in Spalte 1 angegebenen Oxydationsverhältnisse berechneten. Da der theoretische V-Gehalt von $V(OH)_3$ 49,96%, der von $VO(OH)_2$ 50,46% beträgt, ist es praktisch unmöglich, auf Grund des V-Gehaltes den Anteil an 4wertigem Vanadium zu berechnen.

Zur weiteren Stützung unserer Befunde wurde die Wasserabgabe der Substanz in einer bei N. Eder⁷ beschriebenen Anordnung bestimmt, die in Anlehnung an eine Verbrennungsapparatur entwickelt wurde. Pro Mol $V(OH)_3$ werden 1,5 Mole Wasser, pro Mol $VO(OH)_2$ wird 1 Mol Wasser abgegeben. Die gefundenen Wassermengen entsprechen innerhalb der Fehlergrenzen den aus den Oxydationsverhältnissen berechneten Werten.

Vorläufige Versuche haben ergeben, daß sich das von uns gefundene Vanadium(III)-hydroxyd über die 4wertige Oxydationsstufe — besonders in feuchtem Zustande — zu einer 5wertigen Verbindung oxydiert.

Die vorliegende Arbeit wurde durch die European Research Associates, S. A., Brüssel, rue Gatti de Gamond, weitgehend gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Erl. S. Ehart danken wir für sorgfältige experimentelle Mitarbeit.

⁷ Dissertation Universität Wien (1955).

Zur Thermodynamik binärer Mischungen*

I. Freie Zusatzenthalpie und Volumeffekt beim Mischen des Systems β,β' -Dichlordiäthyläther—n-Hexan

Von

A. Neckel und H. Volk

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 9 Abbildungen

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über das thermodynamische Verhalten binärer flüssiger Mischungen wurden an dem System β,β' -Dichlordiäthyläther (Chlorex)—n-Hexan Dampfdruckmessungen bei 11,58, 20 und 30° C und Dichtemessungen bei 12 und 20° C ausgeführt. Von besonderem Interesse war hierbei das Verhalten im Bereich geringer Konzentrationen der flüchtigen Komponente. Die von uns benutzte statische Methode der Dampfdruckmessung wurde weiter verbessert. Aus den gemessenen Totaldrücken wurden die Partialdrücke berechnet und aus diesen die freie Zusatzenthalpie ΔG_z . Aus der Temperaturabhängigkeit der Aktivitätskoeffizienten ermittelten wir die Mischungsenthalpie ΔH und die Zusatzentropie $\Delta S_{p,z}$. Die Volumänderungen bei der Herstellung von 1 Mol Mischung ΔV wurden durch Dichtemessungen bestimmt.

Die experimentellen Ergebnisse werden diskutiert und der Versuch einer Abschätzung der thermodynamischen Größen aus den Wechselwirkungsenergien und dem Zellmodell nach *Prigogine* und *Bellemans* unternommen. Die Übereinstimmung kann in Anbetracht der weitgehenden Näherungen als gut bezeichnet werden.

I. Einleitung

Die vorliegende Arbeit stellt einen weiteren Beitrag zur Thermodynamik binärer flüssiger Mischungen dar. Es sollte ein endothermes System untersucht werden, dessen Komponenten ähnliche Molvolumina

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

besitzen und das eine Mischungslücke in einem bequem zugänglichen Temperaturbereich aufweist. Ein wesentlicher Gesichtspunkt war die Untersuchung des Verlaufes der Totaldruckkurven im Bereich geringer Konzentrationen der flüchtigen Komponente, da in diesem Bereich *L. Ebert* und Mitarbeiter¹ bei einigen Systemen ein von den bisher vorliegenden Befunden und den üblichen Annahmen abweichendes Verhalten festgestellt haben. Im Zusammenhang mit den kritischen Erscheinungen war eine möglichst genaue Kenntnis des Verlaufes der Dampfdruckkurve und der freien Mischungsenthalpie unmittelbar an oder über der kritischen Lösungstemperatur erwünscht. Um diese Ziele zu erreichen, wurde die bisher benützte statische Methode der Dampfdruckmessung weiter verbessert. Die zur Konzentrationsbestimmung nötigen Dichtemessungen benützten wir zur Berechnung der Volumänderung bei der Herstellung von 1 Mol Mischung *IV*. Als Mischungssystem wurde β, β' -Dichlordiäthyläther (Chlorex)—*n*-Hexan gewählt. Orientierende Messungen ergaben für dieses System eine kritische Lösungstemperatur von 11,53° C. Die Totaldrucke wurden daher bei 11,58, 20 und 30° C gemessen.

II. Experimentelle Methodik

Für die Dampfdruckmessung wurde eine statische Methode gewählt. Die benützte Apparatur entspricht im wesentlichen der bei *A. Neckel* und *F. Kohler*² beschriebenen. Es konnten jedoch einige wichtige Verbesserungen angebracht werden. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte auf Anregung von Dr. *F. Kohler* durch Messung der Dichte der Mischung nach beendeter Dampfdruckmessung in der Weise, daß Verdampfungsverluste bei der Entnahme der Mischung aus dem Meßgefäß weitgehend vermieden werden konnten.

a) Reinigung der Substanzen

Unser *n*-Hexan, das wir der Shell A. G. verdanken, war von research grade und ist nochmals fraktioniert destilliert (Sdp. 68,7° C/760 mm) und über Natriumdraht aufbewahrt worden.

$$n_D^{20} = 1,37498 \pm 0,00005, \text{ Literatur: } n_D^{20}: 1,37486^3, 1,37506^4, 1,37499^5;$$

$$\rho_4^{20} = 0,65937 \pm 0,00002, \text{ Literatur: } \rho_4^{20}: 0,65937^3, 0,65945^4, 0,65943^5.$$

¹ *L. Ebert, H. Tschamler und F. Kohler, Mh. Chem.* **82**, 63 (1951).

² *A. Neckel und F. Kohler, Mh. Chem.* **87**, 176 (1956).

³ *A. F. Forziatti, A. R. Glasgow jr., C. B. Willingham und F. D. Rossini, J. Res. Nat. Bur. Stand.* **36**, 129 (1946).

⁴ *A. F. Shepard, A. L. Henne und T. Midgley, J. Amer. Chem. Soc.* **53**, 1948 (1931).

⁵ *J. P. Wibaut, H. Hoog, S. L. Langedyk, J. Overhoff und J. Smittenberg, Rec. trav. chim. Pays-Bas* **58**, 329 (1939).

⁶ *A. I. Vogel, J. Chem. Soc. London* **1948**, 616.

Das uns von der Fa. Schuchardt, München, gelieferte Chlorex ist mehrfach im Stickstoffstrom destilliert worden (Sdp. 64,9 bis 65,2° C/11 Torr), da diese Operation als die beste Reinigungsmethode für Chlorex empfohlen wird. Als Reinheitskriterien dienen:

$$n_D^{20} = 1,45724 \pm 0,00005, \text{ Literatur: } n_D^{20}: 1,45717^6, 1,45747^7;$$

$$\varrho_4^{20} = 1,21928 \pm 0,00002, \text{ Literatur: } \varrho_4^{20}: 1,2199^6, 1,21927^7, 1,2194^8.$$

b) Entgasung

Besonderer Wert wurde auf vollständige Entgasung der Substanzen gelegt. Um die im allgemeinen sehr langsam erfolgende Gleichgewichtseinstellung bei der Entgasung zu beschleunigen, entwickelten wir eine Apparatur, die den Vorgang des kontinuierlichen Siedens und Zersprühens der Flüssigkeit, wie er von der ebullioskopischen Methode von W. Świątosławski⁹ her bekannt ist, benützt. Die Apparatur ist an anderer Stelle bereits beschrieben worden⁹. Auf diese Weise wurde unser n-Hexan entgast und nach beendeter Entgasung im Vak. unter Luftabschluß aufbewahrt. Die Messung des Inertgasgehaltes erfolgte sowohl nach der Methode von A. Smits¹⁰ mittels eines Differentialmanometers, als auch mit Hilfe eines McLeod-Manometers. Dieses zeigte einen Inertgasdruck von weniger als 10^{-4} Torr an. Nach der erstgenannten Methode konnte kein Luftgehalt mehr nachgewiesen werden. Da ein Überdestillieren des schwerflüchtigen Chlorex längere Zeit in Anspruch genommen hätte, konnte es nicht auf diese Weise entgast werden. Es wurde direkt in das Meßgefäß eingefüllt, unter ständigem Rühren entgast und anschließend im Vak. über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde nochmals unter kräftigem Rühren abgepumpt. Auch hier wurde der Erfolg der Entgasung mit einem McLeod-Manometer überprüft.

c) Dampfdruckapparatur

Die eigentliche Apparatur zur statischen Dampfdruckmessung (Abb. 1) wurde so konstruiert, daß die Bestimmung der Konzentration nunmehr auch durch die Messung der Dichte der Mischung möglich ist. Das Meßgefäß *M* ist ein kugelförmiges Kölbchen von 10 ml, das durch den Normalschliff *S*₁ mit der Apparatur verbunden ist und daher leicht abgenommen und gereinigt werden kann. Die Kapillare kann mittels des Schliffes *S*₂ drehbar in das Kölbchen eingesetzt werden. Ihr in die Kugel ragendes Ende ist so gebogen, daß es sich während der Messung oberhalb der Flüssigkeitsoberfläche befindet. Ihr anderes Ende besitzt einen Schliff *S*₃, der genau

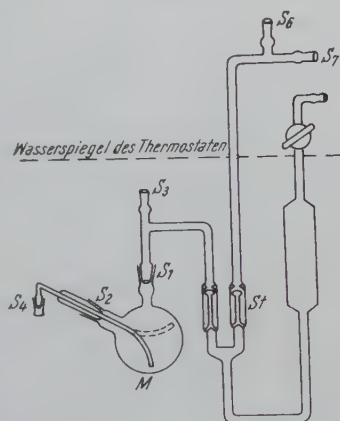


Abb. 1. Apparatur zur statischen Dampfdruckmessung

⁷ D. H. R. Barton und K. E. Howlett, J. Chem. Soc. London 1951, 2039.

⁸ W. Trautvetter, Dissertation Universität Wien (1941).

⁹ H. Volk, A. Neckel und F. Kohler, Mh. Chem. 87, 246 (1956).

¹⁰ A. Smits, E. L. Swart, P. Bruin und W. M. Mazee, Z. physik. Chem. Abt. A 155, 143 (1931).

in den Schliff des Pyknometers paßt. *M* ist das Quecksilbermanometer, dessen enger Schenkel über den Schliff *S*₄ und ein Tombakrohr mit einer 2stufigen Hg-Diffusionspumpe verbunden ist. Während der Messung wurde ständig gepumpt, so daß wir es eigentlich mit einem Differentialmanometer gegen das Betriebsvakuum der Hg-Diffusionspumpe zu tun haben. Das Quecksilber wurde in das Manometer eindestilliert und im engen Schenkel mit einem Tropfen Dibutylphthalat überschichtet. Auf diese Weise konnte das oft lästige Hängenbleiben des Quecksilbermeniskus vollkommen vermieden werden. Die Kapillare des Quecksilbermanometers besitzt eine geeichte Kalibrierung. An den Schliff *S*₆ wurde das Vorratsgefäß mit entgastem n-Hexan angeschlossen. Bei *S*₅ mündet die Vakuumleitung, bestehend aus einem weiltumigen Tombakrohr, das über eine Schliffverbindung mit einer 2stufigen Quecksilberdiffusionspumpe, System Leybold HS, verbunden ist (Betriebsvak. 10^{-4} Torr). Zur Erzeugung des Vorvakuaums benutzten wir eine Ölpumpe.

Während der Messung wurde das Stockventil *ST* geschlossen. Die Apparatur befand sich in einem 450 mm tiefen, 60 l fassenden Thermostaten, so daß der durch das Stockventil abgeschlossene Teil sowie auch die Quecksilbersäule des Manometers sich stets unterhalb der Wasseroberfläche befanden.

Die Temperatur bei 20° C wurde mit einem geeichten 0,01°-Thermometer, bei den anderen Temperaturen mit einem geeichten 0,1°-Thermometer gemessen. Die Temperaturkonstanz des Thermostaten wurde mit *Beckmann*-Thermometern überprüft. Sie betrug bei 20° C $\pm 0,002^\circ$, bei 11,58 und 30° C $\pm 0,003^\circ$. Um bei den verschiedenen Messungen auch die Temperaturen von 11,58 und 30° C in gleicher Weise zu reproduzieren, wurde der Thermostat so einreguliert, daß die *Beckmann*-Thermometer stets die gleiche Temperatur anzeigten.

Zur Überprüfung des Vakuums diente ein drehbares Vakuummeter nach *H. Moser*¹¹. Außerdem konnte der Druck mit einem Hochfrequenzprüfgerät kontrolliert werden.

Das Chlorex wurde am Abend vorher eingefüllt und wie oben beschrieben entgast. Am nächsten Morgen wurde nach erneuter Entgasung und Evakuierung das Hexan aus dem Vorratsgefäß hinzudestilliert. Durch eine Marke an dem Meßgefäß konnte immer die gleiche Menge Mischung (6 ml) hergestellt werden. Das in das Meßgefäß reichende Ende der Kapillare blieb hierbei und während der Dampfdruckmessung nach oben gerichtet. Sobald genügend Hexan eindestilliert worden war, wurde das Stockventil *ST* geschlossen und der Thermostat mit Wasser gefüllt. Nach Erreichen der gewünschten Temperatur warteten wir 30 bis 40 Min. bis zur Einstellung des Gleichgewichtes. Gleichzeitig rührten wir insbesondere die Oberfläche der Mischung mit einem kleinen, in ein Glasröhrchen eingeschmolzenen Eisenstift, der von außen mit Hilfe eines starken Magneten bewegt werden konnte. Die Ablesung des Manometers erfolgte mit einem Kathetometer der Fa. C. Baker, London, das 0,02 mm abzulesen und 0,01 mm zu schätzen gestattet. Es wurde mehrmals abgelesen und das Mittel aus den Ablesungen genommen. Nach Beendigung der Dampfdruckmessung brachten wir den Thermostaten auf die Temperatur von 20° C, wobei ein scharfer Strahl kalten Wassers direkt auf das Meßgefäß gerichtet wurde, um auf diese Weise ein Aufkondensieren der Dämpfe an anderen Stellen zu verhindern. Die Mischung wurde unter Rühren 15 Min. bei dieser Temperatur belassen, dann wurde das

¹¹ *H. Moser*, Physik. Z. **36**, 1 (1935).

Wasser abgelassen und der Druck in den äußeren Teilen der Apparatur durch einen Lufteinlaß dem Druck im Meßgefäß angeglichen, die Stockventile geöffnet und Luft eingelassen. Anschließend wurde die Kapillare so gedreht, daß ihr in das Meßgefäß ragendes Ende in die Mischung eintaucht, die Schliffkappe von dem anderen Ende entfernt und das Pyknometer angesetzt. Mit Hilfe eines an einem Lufteinlaß angeschlossenen Blasebalges wurde auf die Mischung ein geringer Überdruck geübt und sie auf diese Weise in das Pyknometer überführt.

d) Dichtemessung

Die Dichtemessungen erfolgten im wesentlichen wie bei *F. Kohler* und *E. Rott*¹² beschrieben. Zunächst wurden die Dichten einer Reihe von Mischungen bekannter Konzentration gemessen. Zum Einwiegen der Mischungen benützten wir ein Spezialwägegglas (Abb. 1 bei¹²). Es wurde die schwerflüchtige und anschließend die leichtflüchtige Komponente eingewogen und durch Umschwenken des Wägeglasses vermengt. Sämtliche Wägungen wurden auf den luftleeren Raum reduziert. Die im Dampfraum des Wägeglasses verbliebenen Substanzmengen wurden berechnet und als Korrektur bei der Ausrechnung des Molenbruches berücksichtigt. Das Pyknometer (Abb. 2 bei¹²) besitzt ein Volumen von 5 ml. Jede der gleichweiten Kapillaren q_1 und q_2 des Pyknometers besitzt 2 Marken. Durch Erzeugen eines geringen Überdruckes mit Hilfe eines Blasebalges wurde die Mischung aus dem Spezialwägegglas in das Pyknometer überführt. Das Pyknometer wurde nun in einen Wasserthermostaten von 20° C gebracht, dessen Temperatur mit einem 0,01° geteilten und geeichten Thermometer gemessen wurde (Temperaturschwankungen $\pm 0,002^\circ \text{C}$). Die Birnen B_1 und B_2 des Pyknometers wurden durch Austupfen mit Krepppapier sorgfältig getrocknet. Nach entsprechender Wartezeit wurden die Abstände der Menisken von den Marken mit einem Kathetometer abgelesen. Anschließend wurde das volle Pyknometer gewogen. Zur Eichung des Pyknometers war eine Eichkurve mit entgastem Leitfähigkeitswasser aufgenommen und das Volumen des Pyknometers gegen die Abstandssumme in einem Diagramm aufgetragen worden. Bei den Dichtemessungen wurde das Volumen der Mischung aus dem oben erwähnten Diagramm auf Grund der gemessenen Abstandssumme abgelesen. Mit dem auf den luftleeren Raum reduzierten Gewicht der Mischung wurde die Dichte der Mischung errechnet.

Bei der Konzentrationsbestimmung nach beendeter Dampfdruckmessung wurde ebenso vorgegangen wie oben beschrieben. Um aus der gemessenen Dichte die Konzentration zu gewinnen, wurde aus einem großen ϱ - x -Diagramm der der gemessenen Dichte zugehörige Molenbruch x abgelesen. Aus einem weiteren Diagramm wurde der diesem Molenbruch entsprechende l_2 -Wert ($l_2 = \varrho_{\text{Mi}} - x_1 \cdot \varrho_{10} - (1 - x_1) \cdot \varrho_{20}$) entnommen und zur jeweiligen Dichte addiert. Aus dem so gewonnenen Wert für $\varrho_{\text{additiv}} = \varrho_{\text{Mi}} - \Delta\varrho = x_1 \cdot \varrho_{10} + (1 - x_1) \cdot \varrho_{20}$ berechneten wir mit den bekannten Werten für ϱ_{10} und ϱ_{20} den Molenbruch x . Auf diese Weise erzielt man eine wesentlich höhere Genauigkeit als bei der Ablesung aus einem ϱ - x -Diagramm. Die Zusammensetzung der Mischung im Meßgefäß bei 11,58 und 30° C entspricht nicht dem durch Dichtemessung bei 20° C bestimmten Molenbruch. Die Mischungen sind bei 11,58° C reicher und bei 30° C ärmer an n-Hexan.

¹² *F. Kohler* und *E. Rott*, *Mh. Chem.* **85**, 703 (1954).

Die beim Übergang von 20° C auf die Temperatur T aus der Mischung verdampfte bzw. in ihr kondensierte Anzahl Mole der Komponente i ist gegeben durch:

$$n_i = \frac{v_D}{R} \cdot \left(\frac{p_i, T}{T} - \frac{p_i, 293,2}{293,2} \right).$$

R : Gaskonstante.

Bei Kenntnis des Volumens der flüssigen Mischung (6 ml), des Volumens des Dampftraumes ($v_D \sim 15$ ml) und der Partialdrucke p_i der Komponenten kann daraus die Konzentrationsänderung bestimmt werden².

III. Meßgenauigkeit und Fehlerquellen

Die Kathetometerablesungen beanspruchen eine Genauigkeit von $\pm 0,01$ mm. Verwendet wurde stets das Mittel aus 4 Ablesungen. Da in die Bestimmung eines Druckwertes insgesamt 5 Einzelablesungen eingehen (Lage des Nullpunktes, Lage des Hg-Meniskus, Entfernung des Quecksilbermeniskus von der nächsten Marke, Absinken des Quecksilbers im breiten Schenkel und Eichung der Kalibrierung), beträgt der maximale Fehler der Manometerablesung $\pm 0,05$ Torr.

Aus der oben beschriebenen Art der Temperaturmessung folgt, daß der absolute Temperaturfehler maximal 0,05° C beträgt. Daher kann aus diesem Grunde im ungünstigsten Falle (reines n-Hexan bei 30° C) der Absolutwert des Dampfdruckes $\pm 0,3$ Torr falsch sein. Der relative Temperaturfehler kann jedoch höchstens einen Fehler von $\pm 0,03$ Torr im Dampfdruck bewirken. Tatsächlich verursachten die normalen Temperaturschwankungen des Thermostaten keine beobachtbaren Druckschwankungen, vermutlich weil erstere rasch erfolgen, so daß die Temperatur im Mischgefäß konstanter als $\pm 0,003^\circ$ C war.

Fehler in der Dichte- und Konzentrationsbestimmung:

a) Reinstoffe:

Ursache	Maximaler Fehler	Fehler in der Dichte
Wägefehler.....	$\pm 0,1$ mg	$\pm 0,000020$
Temperaturschwankungen des Thermostaten	$\pm 0,003^\circ$ C	$\pm 0,000003$
Ablesefehler	$\pm 0,1$ mm	$\pm 0,000010$

b) Mischungen:

Ursache	Maximaler Fehler	Fehler in der Dichte
Wägefehler.....	$\pm 0,3$ mg	$\pm 0,000060$
Temperaturschwankungen des Thermostaten	$\pm 0,003^\circ$ C	$\pm 0,000003$
Ablesefehler	$\pm 0,1$ mm	$\pm 0,000010$
20% Fehler in der Verdampfungskorrektur		$\pm 0,000075$
Maximaler Gesamtfehler.....		$\pm 0,000148$

Für die Dichte der Reinstoffe bedeutet dies einen maximalen Fehler von $\pm 0,005\%$. Die tatsächliche Streuung der Dichten war allerdings kleiner als die Hälfte des oben angegebenen Maximalfehlers. Bei Mischungen beträgt der maximale Fehler im ungünstigsten Falle 0,02%.

Einem Fehler von 0,00015 in der Dichte entspricht ein Fehler von 0,00025 im Molenbruch.

Der Fehler wegen eventuell mangelhafter Entgasung kann höchstens 0,01 Torr betragen.

Die dieser Fehlerberechnung entsprechende Summe der maximalen Einzelfehler ist für einige Meßpunkte in dem $\lg f \cdot x$ -Diagramm (Abb. 4) eingetragen.

IV. Versuchsergebnisse

Tabelle 1. Dichten des Systems Chlorex—n-Hexan bei 20° C

Molenbruch Chlorex (x_1)	Dichte g/ml	Molenbruch Chlorex (x_1)	Dichte g/ml	Molenbruch Chlorex (x_1)	Dichte g/ml
0,00000	0,65936	0,34195	0,83654	0,77969	1,08606
0,03027	0,67551	0,42184	0,88029	0,90459	1,16129
0,04621	0,68217	0,55646	0,95598	0,91809	1,16950
0,08236	0,70053	0,62059	0,99282	0,93522	1,17989
0,19380	0,75763	0,67960	1,02729	1,00000	1,21927
0,26064	0,79287				

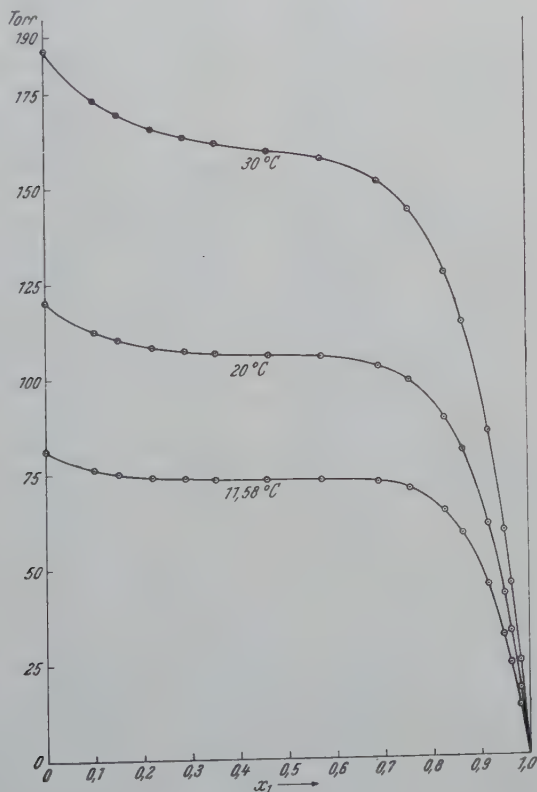


Abb. 2. Dampfdrucke des Systems Chlorex(1)—n-Hexan bei 11,58, 20 und 30° C

Tabelle 2. Dichten des Systems Chlorex—n-Hexan bei 12° C

Molenbruch Chlorex (x_1)	Dichte g/ml	Molenbruch Chlorex (x_1)	Dichte g/ml	Molenbruch Chlorex (x_1)	Dichte g/ml
0,00000	0,66638	0,42445	0,89032	0,81646	1,11767
0,06156	0,69711	0,55646	0,96470	0,90886	1,17344
0,11093	0,72222	0,62529	1,00448	0,95500	1,20155
0,21819	0,77824	0,72340	1,06200	1,00000	1,22881
0,35785	0,85342				

Tabelle 3. Die Totaldrucke des Systems Chlorex(1)—n-Hexan bei 11,58, 20 und 30° C (Abb. 2)

Molenbruch Chlorex (x_1)	P _{11,58°}	Molenbruch Chlorex (x_1)	P _{20°}	Molenbruch Chlorex (x_1)	P _{30°}
0,00000	81,15	0,00000	120,58	0,00000	186,55
0,10127	76,30	0,10180	112,42	0,10267	173,40
0,14955	74,92	0,15007	110,44	0,15092	169,68
0,22263	74,03	0,22313	108,32	0,22395	165,84
0,28818	73,60	0,28868	107,30	0,28948	163,45
0,33699	73,38	0,33748	106,76	0,33827	162,12
0,35112	73,33	0,35161	106,60	0,35239	161,85
0,37512	73,27	0,37561	106,45	0,37639	161,43
0,46163	73,22	0,46211	106,01	0,46287	159,66
0,47402	73,23	0,47450	105,97	0,47526	159,46
0,48132	73,20	0,48180	105,80	0,48256	159,25
0,57260	73,10	0,57307	105,60	0,57381	157,65
0,60810	73,10	0,60857	105,15	0,60930	156,53
0,68938	72,52	0,68982	102,95	0,69051	151,59
0,75480	70,73	0,75521	99,24	0,75585	144,16
0,82790	64,75	0,82825	89,11	0,82879	127,61
0,86516	58,77	0,86546	80,61	0,86592	114,41
0,91780	45,10	0,91802	61,10	0,91835	85,51
0,95045	31,63	0,95061	42,74	0,95084	59,31
0,96277	25,14	0,96290	33,83	0,96307	47,01
0,96407	24,32	0,96419	32,71	0,96437	45,30
0,97160	20,02	0,97170	26,80	0,97185	37,10
0,97877	15,72	0,97885	21,02	0,97896	29,03
0,98202	13,24	0,98209	17,87	0,98219	24,91
0,98841	9,97	0,98845	12,19	0,98851	17,22
1,00000	0,30	1,00000	0,54	1,00000	1,06

V. Auswertung der Versuchsergebnisse

Da unsere Versuchsanordnung nur die Messung des Totaldruckes gestattet, mußten die Partialdrucke berechnet werden. Die Berechnung der Partialdrucke kann durch eine numerische Integration der *Duhem-Margules*-Gleichung, beispielsweise nach der von *C. Runge* und *W. Kuttat* angegebenen Methode, die bei ² eingehend besprochen wurde, erfolgen.

Da in unserem Falle der Dampfdruck des Chlorex wesentlich kleiner als der des n-Hexans ist, können wir uns einer einfachen Näherung zur Berechnung der Partialdrucke der flüchtigen Komponente bedienen. Wir nehmen zunächst für die schwer flüchtige Komponente die Gültigkeit des *Raoult'schen* Gesetzes über den ganzen Konzentrationsbereich an und errechnen einen ersten Näherungswert für den Partialdruck p_2 und den Aktivitätskoeffizienten f_2 des n-Hexans. Ferner soll näherungsweise der Aktivitätskoeffizient f_1 die gleiche Funktion von x_1 sein, wie f_2 von x_2 . Mit diesen Werten für $f_1(x_1)$ erhält man die Partialdrucke des Chlorex p_1 . Subtrahiert man diese von dem jeweiligen Totaldruck, so gelangt man zu den Partialdrucken des n-Hexans. Der Fehler dieser Näherung liegt bei unserem System innerhalb der experimentellen Meßfehler. Da diese Methode rascher ist und einen guten Einblick in die Streuung der experimentellen Meßpunkte gewährt, wurde sie zur Berechnung der Partialdrucke des n-Hexans angewandt.

Nach der Beziehung:

$$\ln f_2 = \ln p_2 - \ln x_2 - \ln p_{20} + \frac{1}{RT} (V_{20} - B_{20}) (p_{20} - P)$$

(R : Gaskonstante, T : absolute Temperatur, V_{20} : Molvolumen des reinen n-Hexans, p_{20} : Dampfdruck des reinen n-Hexans, B_{20} : 2. Virialkoeffizient des reinen n-Hexans, berechnet aus den *van der Waalsschen* Konstanten nach: $B = b - a/RT$),

wurden die auf verschwindenden Totaldruck reduzierten und wegen nichtidealen Verhaltens der Dämpfe in der Gasphase korrigierten Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans f_2 berechnet.

Die Korrektur beträgt maximal 2%.

Die Aktivitätskoeffizienten des Chlorex wurden aus den korrigierten Werten für die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans durch numerische Integration der *Duhem-Margules*-Gleichung mit Hilfe der *Simpsonschen* Regel errechnet:

$$\lg f_1 = - \int_{x_2=0}^{x_2} \frac{x_2}{1-x_2} d(\lg f_2).$$

Tabelle 4. Die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans bei 11,58°C (Abb. 3 und 4)

Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$
0,10127	0,01947	0,47402	0,23360	0,91780	0,82741
0,14955	0,03537	0,48132	0,23943	0,95045	0,89191
0,22263	0,06902	0,57260	0,32278	0,96277	0,91340
0,28818	0,10496	0,60810	0,36630	0,96407	0,91600
0,33699	0,13412	0,68938	0,45773	0,97160	0,93250
0,35112	0,14317	0,75480	0,54950	0,97877	0,94785
0,37512	0,15913	0,82790	0,66456	0,98202	0,95211
0,46163	0,22330	0,86516	0,72812	0,98841	0,96465

In Tabelle 4, 5 und 6 (Abb. 3) sind die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans, in Tabelle 7 und 8 (Abb. 3) die Aktivitätskoeffizienten des Chlorex angegeben.

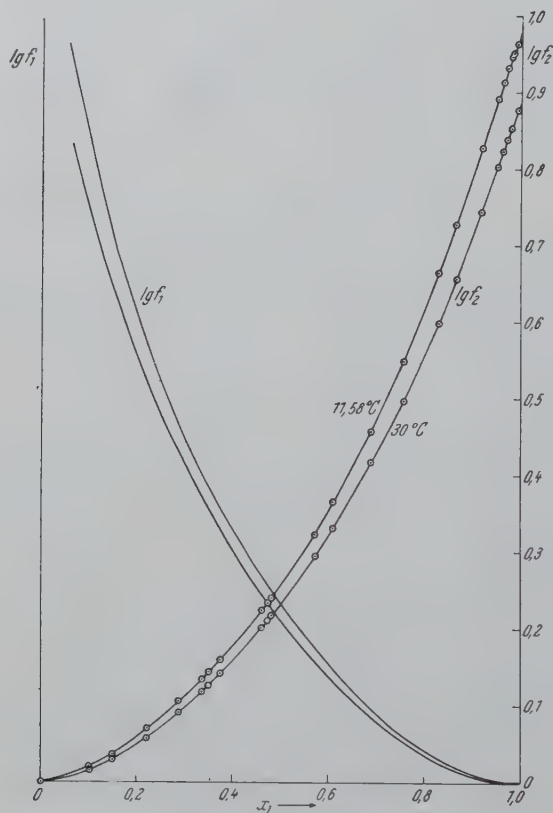


Abb. 3. Dekadische Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten von Chlorex f_1 und n-Hexan f_2 bei 11,58° und 30° C

Tabelle 5. Die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans bei 20° C (Abb. 4)

Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$
0,10180	0,01174	0,47450	0,22223	0,91802	0,78746
0,15007	0,03125	0,48180	0,22735	0,95061	0,85150
0,22313	0,06251	0,57307	0,31071	0,96290	0,87001
0,28868	0,09656	0,60857	0,34647	0,96419	0,87217
0,33748	0,12513	0,68982	0,43809	0,97170	0,88624
0,35161	0,13383	0,75521	0,52478	0,97885	0,90417
0,37561	0,14925	0,82825	0,63151	0,98209	0,90450
0,46211	0,21222	0,86546	0,69367	0,98845	0,92208

Tabelle 6. Die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans bei 30° C
(Abb. 3 und 4)

Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{n-Hexan}}$
0,10267	0,01499	0,47526	0,21051	0,91835	0,74430
0,15092	0,02970	0,48256	0,21603	0,95084	0,80326
0,22395	0,05831	0,57381	0,29561	0,96307	0,82318
0,28948	0,09019	0,60930	0,33015	0,96437	0,82340
0,33827	0,11737	0,69051	0,41713	0,97185	0,83886
0,35293	0,12636	0,75585	0,49798	0,97896	0,85315
0,37639	0,14120	0,82879	0,59856	0,98219	0,85621
0,46287	0,20098	0,86592	0,65684	0,98851	0,87760

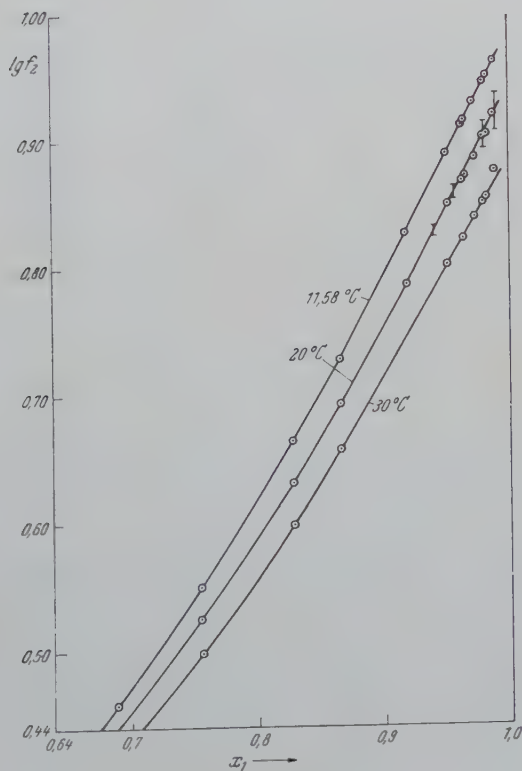


Abb. 4. Dekadische Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten von n-Hexan im Bereich geringer n-Hexankonzentrationen bei 11,58, 20 und 30° C. Eingezeichnet sind die Fehlergrenzen, die der Summe der maximalen Einzelfehler entsprechen

Tabelle 7. Die Aktivitätskoeffizienten des Chlorex bei 11,58° C (Abb. 3)

Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{Chlorex}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{Chlorex}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{Chlorex}}$
0,067	0,93804	0,512	0,22351	0,766	0,05569
0,119	0,79055	0,545	0,19710	0,804	0,03921
0,192	0,62671	0,575	0,17452	0,841	0,02686
0,252	0,52154	0,602	0,15256	0,875	0,01639
0,305	0,44388	0,628	0,13377	0,907	0,00910
0,352	0,38231	0,654	0,11696	0,938	0,004041
0,396	0,33172	0,678	0,10196	0,968	0,001043
0,438	0,28972	0,723	0,07626	0,982	0,000273
0,477	0,25416				

Tabelle 8. Die Aktivitätskoeffizienten des Chlorex bei 30° C (Abb. 3)

Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{Chlorex}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{Chlorex}}$	Molenbruch Chlorex (x_1)	$\lg f_{\text{Chlorex}}$
0,081	0,79324	0,503	0,20652	0,826	0,02789
0,136	0,66809	0,540	0,17901	0,866	0,01694
0,216	0,53130	0,604	0,13419	0,885	0,01269
0,280	0,44029	0,663	0,09955	0,920	0,006230
0,335	0,37343	0,688	0,08512	0,952	0,002189
0,382	0,31955	0,738	0,06092	0,969	0,000943
0,428	0,27540	0,784	0,04244	0,985	0,000237
0,467	0,23840				

Aus den Aktivitätskoeffizienten wurde nach

$$\Delta G_z = x_1 \cdot RT \cdot \ln f_1 + x_2 \cdot RT \cdot \ln f_2$$

die freie Zusatzenthalpie ΔG_z errechnet. Tabelle 9 und 10 und Abb. 5 zeigen die Werte für ΔG_z . In diesen Tabellen und in Abb. 8 sind auch die Werte der für die Diskussion der Meßergebnisse besonders geeigneten Funktion $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ angeführt.

Aus der Temperaturabhängigkeit der Aktivitätskoeffizienten wurde die Zusatzentropie $\Delta S_{p,z}$ und die Mischungsenthalpie ΔH berechnet.

$$\Delta S_{p,z} = -R \cdot (x_1 \cdot \ln f_1 + x_2 \cdot \ln f_2) - RT \cdot \left(x_1 \cdot \frac{\partial \ln f_1}{\partial T} + x_2 \cdot \frac{\partial \ln f_2}{\partial T} \right)$$

und

$$\Delta H = -RT^2 \cdot \left(x_1 \cdot \frac{\partial \ln f_1}{\partial T} + x_2 \cdot \frac{\partial \ln f_2}{\partial T} \right).$$

Unsere aus Dampfdruckmessungen errechneten ΔH - und $\Delta S_{p,z}$ -Werte beanspruchen wegen des relativ kleinen Temperaturintervalles (11,58 bis 30° C) nur eine Genauigkeit von $\pm 8\%$.

Tabelle 9. Die molare freie Zusatzenthalpie ΔG_z und die Funktion $\Delta G_z/x_1 x_2$ des Systems Chlorex—n-Hexan bei 11,58° C (Abb. 5 und 8)

Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔG_z cal/Mol	$\Delta G_z/x_1 x_2$	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔG_z cal/Mol	$\Delta G_z/x_1 x_2$
0,10	132,51	1472,3	0,70	265,84	1265,9
0,20	218,68	1366,7	0,80	203,57	1272,3
0,30	275,44	1311,6	0,90	115,90	1287,8
0,40	308,22	1284,2	0,94	72,79	1290,5
0,50	317,61	1270,4	0,96	49,38	1285,9
0,60	301,95	1258,1	0,98	25,26	1288,8

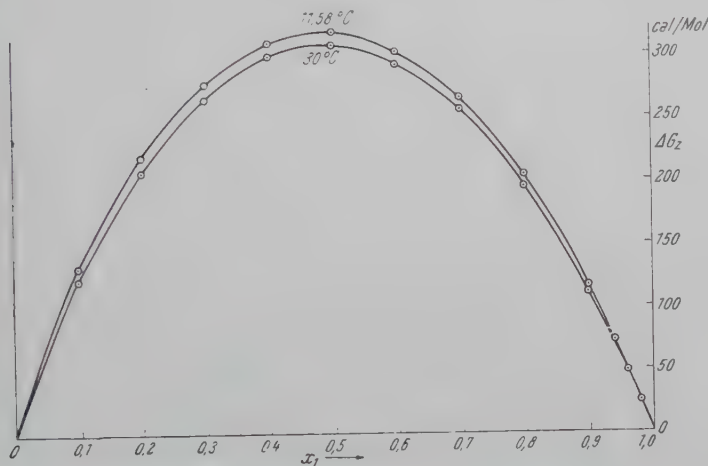


Abb. 5. Die freie Zusatzenthalpie pro Mol Mischung ΔG_z für das System Chlorex(1)—n-Hexan bei 11,58 und 30° C

Tabelle 10. Die molare freie Zusatzenthalpie ΔG_z und die Funktion $\Delta G_z/x_1 x_2$ des Systems Chlorex—n-Hexan bei 30° C (Abb. 5 und 8)

Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔG_z cal/Mol	$\Delta G_z/x_1 x_2$	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔG_z cal/Mol	$\Delta G_z/x_1 x_2$
0,10	121,79	1353,2	0,70	255,91	1218,6
0,20	206,19	1288,7	0,80	195,11	1219,5
0,30	263,84	1256,4	0,90	111,03	1233,7
0,40	297,95	1241,5	0,94	69,75	1236,7
0,50	306,95	1227,8	0,96	47,39	1234,1
0,60	292,14	1217,2	0,98	24,18	1233,9

In Tabelle 11 sind die Werte für die Funktionen ΔH und $T \cdot \Delta S_{p,z}$ angegeben. Abb. 6 zeigt die Funktionen ΔH und $T \cdot \Delta S_{p,z}$. Aus den

Dichtemessungen, die zur Gewinnung einer Eichkurve für die Konzentrationsbestimmung vorgenommen worden waren, wurde mit den bekannten Molgewichten M_1 und M_2 die Volumänderung bei der Herstellung von 1 Mol Mischung ΔV berechnet (vgl. Tabelle 12 und 13 sowie Abb. 7).

$$\Delta V = \frac{\varrho_{\text{Mi}}}{x_1 \cdot M_1 + x_2 \cdot M_2} - x_1 \cdot \frac{\varrho_{10}}{M_1} - x_2 \cdot \frac{\varrho_{20}}{M_2}.$$

Tabelle 11. Die thermodynamischen Funktionen ΔH und $T \cdot \Delta S_{p,z}$ des Systems Chlorex—n-Hexan bei 20,8° C (Abb. 6)

Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔH cal/Mol	$T \cdot \Delta S_{p,z}$ cal/Mol	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔH cal/Mol	$T \cdot \Delta S_{p,z}$ cal/Mol
0,10	266	129	0,60	463	166
0,20	353	149	0,70	410	150
0,30	456	186	0,80	346	147
0,40	467	164	0,90	182	70
0,50	469	158			

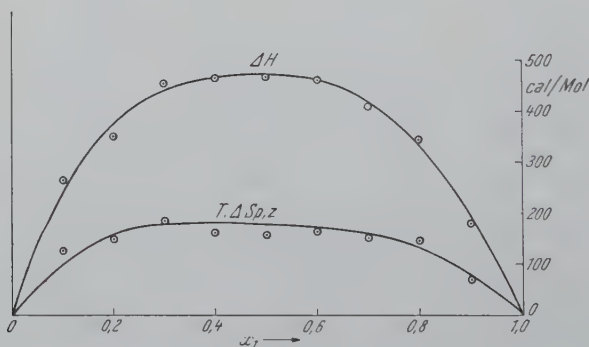


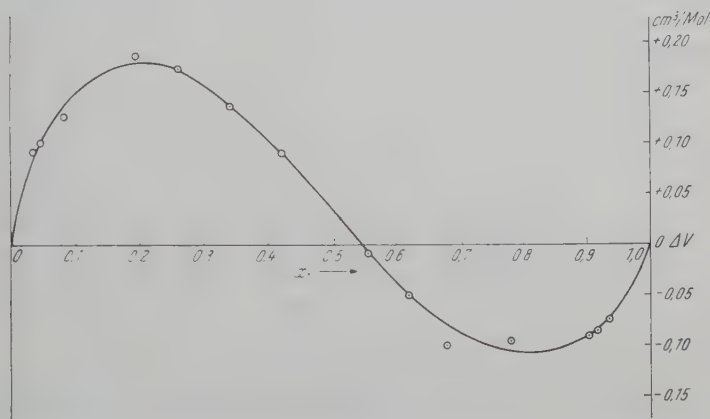
Abb. 6. Die Mischungswärme pro Mol Mischung ΔH und die Funktion $T \cdot \Delta S_{p,z}$ für das System Chlorex(1)—n-Hexan bei 20,8° C

Tabelle 12. Die Volumänderung bei der Herstellung von 1 Mol Mischung ΔV des Systems Chlorex—n-Hexan bei 20° C (Abb. 7)

Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔV ccm/Mol	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔV ccm/Mol	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔV ccm/Mol
0,03027	+ 0,093	0,34195	+ 0,137	0,77969	— 0,094
0,04621	+ 0,100	0,42184	+ 0,091	0,90459	— 0,091
0,08236	+ 0,125	0,55646	— 0,009	0,91809	— 0,086
0,19380	+ 0,185	0,62059	— 0,050	0,93522	— 0,074
0,26064	+ 0,171	0,67960	— 0,099		

Tabelle 13. Die Volumänderung bei der Herstellung von 1 Mol Mischung ΔV des Systems Chlorex—n-Hexan bei 12° C

Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔV ccm/Mol	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔV ccm/Mol	Molenbruch Chlorex (x_1)	ΔV ccm/Mol
0,06156	+ 0,134	0,42445	+ 0,074	0,81646	— 0,130
0,11093	+ 0,187	0,55646	— 0,005	0,90886	— 0,100
0,21819	+ 0,187	0,62529	— 0,051	0,95500	— 0,078
0,35785	+ 0,120	0,72340	— 0,100		

Abb. 7. Die Volumänderung bei der Herstellung von 1 Mol Mischung ΔV des Systems Chlorex(1)—n-Hexan bei 20° C

VI. Diskussion der Meßergebnisse

Die freie Zusatzenthalpie ΔG_z zeigt eine leichte Unsymmetrie. Wie bei einer Reihe binärer Systeme mit Komponenten sehr verschiedener Verdampfungswärme finden wir auch hier, daß der Grenzwert der Aktivitätskoeffizienten der Komponente mit der größeren Verdampfungswärme höher liegt als der Grenzwert der anderen Komponente. Möglicherweise läßt sich dieser Effekt durch eine Konzentrationsabhängigkeit der Fehlstellen und Löcher in der Mischung erklären. Der Absolutwert von ΔG_z für 11,58° C, $\Delta G_z = 316$ cal/Mol, stimmt gut mit dem Wert von 296 cal überein, den man auf Grund der Theorie der streng regulären Lösung erwarten würde, wenn man den Parameter w aus der kritischen Mischungstemperatur T_k nach

$$\frac{w}{k \cdot T_k} = z \cdot \ln \frac{z}{z-2}$$

mit der Koordinationszahl $z = 12$ errechnet.

Der Betrag für $\Delta H_{\max} = 469$ cal/Mol entspricht größenordnungsmäßig den bei oberen kritischen Lösungspunkten auftretenden Werten,

die bei etwa 500 cal/Mol liegen¹³. Die positive Zusatzentropie kann, wie noch weiter unten gezeigt werden soll, im wesentlichen durch temperaturabhängige Anteile in den zwischenmolekularen Wechselwirkungsenergien gedeutet werden.

Das System Chlorex—n-Hexan zeigt sowohl bei 20° C als auch bei 12° C Kontraktion und Dilatation. Dies ist somit das erste System, bei dem ein Wechsel des Vorzeichens der ΔV -Werte bei der kritischen Lösungstemperatur bekanntgeworden ist¹⁴ (vgl. Abb. 7). Die Durchkrümmung der Funktion $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ kann im Sinne der Theorie der streng

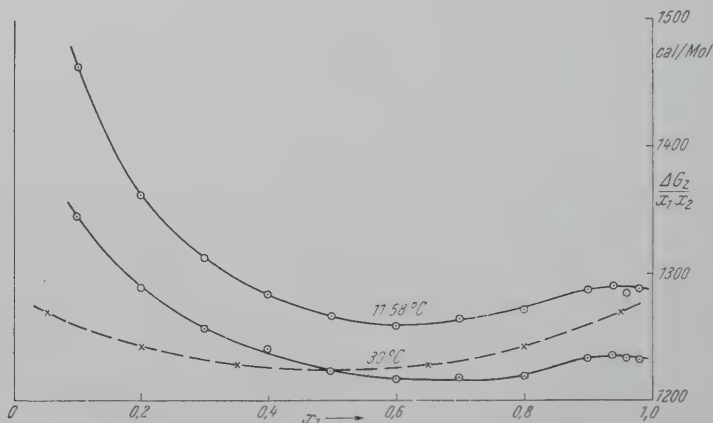


Abb. 8. Die Funktion $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ des Systems Chlorex(1)-n-Hexan für 11,58 und 30° C.
—○—: experimentell; --×--: berechnet nach der Theorie der streng regulären Lösung mit $N_L \cdot w = 1282$ cal/Mol und $z = 12$ für 30° C

regulären Lösung¹⁵ durch eine Verminderung der Zahl ungleichartiger Nachbarpaare gedeutet werden. Die in Abb. 8 eingezeichnete Kurve wurde mit $N_L \cdot w = 1282$ cal (dieser Wert wurde aus dem experimentell gefundenen ΔG_z für den Molenbruch $x = 0,5$ gewonnen), $z = 12$ und $T = 30^\circ \text{C}$ berechnet. Bei kleinen n-Hexankonzentrationen läuft $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ nahezu horizontal. Diese Erscheinung hängt mit dem innerhalb der Fehlergrenzen nahezu linearen Verlauf der Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans in dem Konzentrationsbereich $x_{\text{Chlorex}} = 0,88$ bis $x_{\text{Chlorex}} = 0,98$ zusammen. Eine Abnahme des Anstieges, wie er von L. Ebert und Mitarbeitern^{1, 16} bei einigen Systemen beobachtet werden konnte, tritt hier anscheinend nicht auf. Allerdings widerspricht auch ein über ein endliches Konzentrationsgebiet linearer Verlauf der

¹³ H. Tschamler, Mh. Chem. 79, 223 (1948). — H. Tschamler und Mitarb., Mh. Chem. 80, 572 (1949).

¹⁴ G. Rehage, Z. Naturforsch. 10 a, 301 (1955).

¹⁵ E. A. Guggenheim, Mixtures. Oxford: Clarendon Press. 1952.

¹⁶ F. Kohler und A. Neckel, Mh. Chem. 87, 199 (1956).

Aktivitätskoeffizienten, wie er beispielsweise auch von *H. Röck* und *G. Schneider*¹⁷ bei dem System Anilin—Cyclohexan beobachtet werden konnte, der Theorie der streng regulären Lösungen, die eine Zunahme des Anstieges fordert.

Von Interesse war der Verlauf der Partialdruckkurve knapp oberhalb der kritischen Lösungstemperatur. Nach theoretischen Überlegungen von *J. E. Mayer* und *W. McMillan*¹⁸ sollten die chemischen Potentiale und damit auch die Partialdrücke in einem Temperaturintervall unmittelbar oberhalb der kritischen Lösungstemperatur über ein endliches

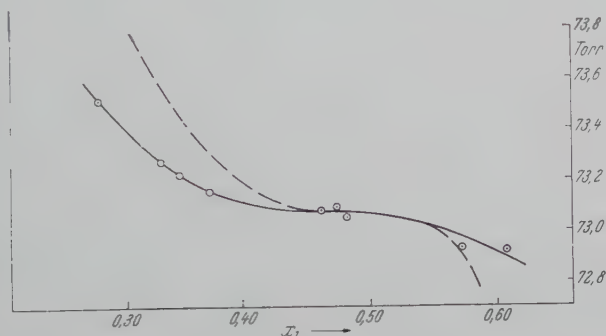


Abb. 9. Die Partialdrücke des n-Hexans bei 11,58° C. —○—: experimentelle Meßpunkte; ----: theoretische Isotherme, berechnet nach der Theorie der streng regulären Lösung

Konzentrationsgebiet konzentrationsunabhängig sein. Abb. 9 zeigt die aus unseren Messungen gewonnene Partialdruckkurve des n-Hexans bei 11,58° C, also 0,05° C oberhalb der kritischen Lösungstemperatur. Zum Vergleich ist die Isotherme, wie sie sich nach der Theorie der streng regulären Lösung ergibt, strichliert eingezeichnet. Das Ergebnis zeigt eindeutig, daß trotz der relativ großen Meßgenauigkeit der Dampfdruckmessungen auf diesem Wege keine eindeutige Entscheidung für oder wider die *Mayersche* Theorie getroffen werden kann.

VII. Abschätzung der thermodynamischen Mischungsfunktionen

Wir wollen nun versuchen, die Werte der thermodynamischen Funktionen auf Grund plausibler Annahmen über die Wechselwirkungsenergien¹⁹ unter Benutzung der von *I. Prigogine* und *A. Bellemans*²⁰ entwickelten Theorie des freien Volumens abzuschätzen.

¹⁷ *H. Röck* und *G. Schneider*, Z. physik. Chem., N. F. **8**, 154 (1956).

¹⁸ *W. McMillan* und *J. E. Mayer*, J. Chem. Physics **13**, 276 (1945).

¹⁹ *F. Kohler*, Mh. Chem. **88**, 857 (1957).

²⁰ *I. Prigogine* und *A. Bellemans*, Discuss. Faraday Soc. **15**, 80 (1953).

Bei den von *Prigogine* und Mitarbeitern entwickelten Vorstellungen handelt es sich im wesentlichen um eine Übertragung der Theorie von *Lennard-Jones* und *Devonshire* auf binäre Mischungen. Jedes Molekül soll sich in einer Zelle bewegen, die durch das mittlere Potential der Wechselwirkung mit seinen Nachbarn bestimmt ist. Näherungsweise wird angenommen, daß das mittlere Potential innerhalb einer Zelle einen konstanten Wert hat und an den Begrenzungen unendlich steil wird („Kastenmodell“). Die Zellgröße ist für A- und B-Moleküle verschieden und konzentrationsabhängig.

Die Theorie ergibt für die thermodynamischen Mischungsfunktionen in der Entwicklung nach *F. Kohler*¹⁹ folgende Beziehungen:

$$\begin{aligned} \Delta G_z = & -0,7175 \cdot N_L \cdot \Delta A + N_L \cdot A_{ab} \cdot x_a \cdot x_b \cdot [6,373 \cdot \varrho^2 - 0,002 \cdot \varrho \cdot \delta - \\ & - 0,004 (x_a - x_b) \cdot \varrho \cdot \theta] - R T \cdot x_a \cdot x_b \cdot [66,242 \cdot \varrho^2 + 7,973 \cdot \varrho \cdot \delta + \\ & + 15,946 \cdot (x_a - x_b) \cdot \varrho \cdot \theta] - 10,029 \cdot \frac{(RT)^2}{N_L} \cdot \left[\frac{x_a}{A_a} + \frac{x_b}{A_b} - \frac{x_a}{A_{aa}} - \right. \\ & \left. - \frac{x_b}{A_{bb}} \right] + \frac{(RT)^2}{N_L \cdot A_{ab}} \cdot x_a \cdot x_b \cdot [131,953 \cdot \varrho^2 + 53,438 \cdot \varrho \cdot \delta + 106,873 \cdot \\ & \cdot (x_a - x_b) \cdot \varrho \cdot \theta]. \end{aligned}$$

$\Delta S_{p,z}$ wurde nach

$$\Delta S_{p,z} = - \left(\frac{\partial \Delta G_z}{\partial T} \right)_p$$

gewonnen. Hierbei ist zu beachten, daß ΔA in unserem Falle eine Temperaturfunktion ist, wie noch weiter unten dargelegt werden wird.

$$\begin{aligned} \Delta V = & \frac{R_{aa}^{*3} + R_{bb}^{*3}}{2 \cdot \sqrt{2}} \cdot N_L \cdot \left\{ 0,9039 \cdot x_a \cdot x_b \cdot \left[4,9592 \cdot \varrho^2 + 0,7257 \cdot \varrho \cdot \delta + \right. \right. \\ & + 1,4514 \cdot (x_a - x_b) \cdot \varrho \cdot \theta \left. \right] + 2,2574 \cdot k T \cdot \left[\left(\frac{x_a}{A_a} + \frac{x_b}{A_b} - \frac{x_a}{A_{aa}} - \frac{x_b}{A_{bb}} \right) + \right. \\ & \left. \left. + \frac{x_a \cdot x_b}{A_{ab} \cdot N_L} \cdot (-6,5634 \cdot \varrho^2 + 1,4971 \cdot \varrho \cdot \delta - 3,000 \cdot \varrho \cdot \theta) \right] \right\}. \end{aligned}$$

In diesen Formeln bedeuten: k Boltzmannsche Konstante, R Gas-konstante, T absolute Temperatur.

$$\delta = \frac{A_{bb} - A_{aa}}{A_{aa}}, \quad \theta = \frac{A_{ab} - (A_{aa} + A_{bb})/2}{A_{aa}}, \quad \varrho = \frac{R_{bb}^* - R_{aa}^*}{R_{aa}^*},$$

$$\Delta A = x_a \cdot A_a + x_b \cdot A_b - x_a \cdot A_{aa} - x_b \cdot A_{bb},$$

$$A_a = x_a \cdot A_{aa} + x_b \cdot A_{ab},$$

$$A_b = x_b \cdot A_{bb} + x_a \cdot A_{ab}.$$

Die in die Theorie eingehenden Konstanten A_{ij} sind definiert durch

$$A_{ij} = -z \cdot w_{ij}^*,$$

wobei w_{ij}^* die Energie des Minimums der Wechselwirkungspotentialkurve eines Molekülpaars (i, j) bedeutet; R_{ij}^* ist der zugehörige Gleichgewichtsabstand. Der Gleichgewichtsabstand eines A-B-Paares R_{ab}^* wird näherungsweise

$$R_{ab}^* = \frac{R_{aa}^* + R_{bb}^*}{2}$$

gesetzt.

Eine besondere Schwierigkeit bietet die Bestimmung der in der Theorie aufscheinenden Konstanten. Wir wählten hierzu folgenden Weg. Die Konstante R_{ii}^* hängt mit dem Volumen pro Molekül v (Molvolumen/ N_L) nach

$$v_{ii} = \frac{R_{ii}^{*3}}{\sqrt{2}} \cdot \frac{1}{1,1763 - 4,1831 \cdot kT/\bar{A}_{ii}} \quad 19$$

zusammen. Da bei unserem System die eine Komponente (Chlorex) ein Dipolmoment besitzt ($\mu = 2.6 \cdot 10^{-18}$ e.s. E.), müssen wir bei der Abschätzung der thermodynamischen Funktionen nicht nur Dispersionskräfte, sondern auch das Vorhandensein von Induktions- und Orientierungskräften berücksichtigen. Wir nehmen nun in einer sehr stark vereinfachenden und rohen Näherung an, daß wir es mit punktförmigen Dipolen zu tun haben und daß alle Kräfte zu einem kugelsymmetrischen Potentialfeld führen, das rein formal durch ein 6—12er Gesetz, also durch

$$w(r) = -\frac{A}{r^6} + \frac{G}{r^{12}}$$

dargestellt werden kann; wobei in A sämtliche Anziehungsterme zusammengefaßt sind. Die Wechselwirkungsenergie eines Chlorex—Chlorex-Paares spalten wir nun in drei Beiträge auf:

$$w_{aa} = w_{aa, \text{Dispersion}} + w_{aa, \text{Orientierung}} + w_{aa, \text{Induktion}}$$

Für die Wechselwirkungsenergie eines Chlorex—n-Hexan-Paares erhalten wir, da hier nur Dispersions- und Induktionskräfte auftreten:

$$w_{ab} = w_{ab, \text{Dispersion}} + w_{ab, \text{Induktion}}$$

In reinem n-Hexan treten nur Dispersionskräfte auf:

$$w_{bb} = w_{bb, \text{Dispersion}}$$

Die Energie im Potentialminimum w^* ist

$$w^*(r^*) = -\frac{A}{2r^{*6}}$$

und nach *F. London*²¹ erhalten wir:

$$w_{aa}^* = w_{aa, \text{Disp.}}^* - \frac{1}{3} \cdot \frac{\mu_a^4}{R_{aa}^{*6} \cdot kT} - \frac{\mu_a^2 \cdot \alpha_a}{R_{aa}^{*6}}, \quad w_{ab}^* = w_{ab, \text{Disp.}}^* - \frac{\mu_a^2 \cdot \alpha_b}{2 \cdot R_{ab}^{*6}}$$

²¹ *F. London*, Trans. Faraday Soc. **33**, 8 (1937).

In diesen Beziehungen bedeuten:

χ_a und α_b die Polarisierbarkeiten des Chlorex- bzw. n-Hexanmoleküls; μ_a das Dipolmoment eines Chlorexmoleküls; $\mu_a = 2,60 \cdot 10^{-18}$ e.-s. E.²²; $\alpha_a = 1,233 \cdot 10^{-23}$ cm (berechnet aus der auf unendlich lange Wellen extrapolierten Elektronenpolarisation $P_E = 31,1$ cm/Mol²³); $\alpha_b = 1,157 \cdot 10^{-23}$ cm (berechnet aus der auf unendlich lange Wellen extrapolierten Elektronenpolarisation $P_E = 29,2$ cm/Mol²⁴).

Bei den obigen Ausdrücken für die Wechselwirkungsenergie eines Molekülpaars ist zu beachten, daß außer den bisher gemachten Voraussetzungen noch Additivität der durch Orientierungs- und Induktionseffekt verursachten Wechselwirkung angenommen wird. Diese Annahme ist sicher unzutreffend und wird bei *F. Kohler*¹⁹ diskutiert. Ferner ist zu beachten, daß der oben angeführte Ausdruck für $w_{aa, \text{Orient.}}$ nur für $\mu^2/R^3 \ll kT$ Gültigkeit besitzt. In unserem Falle ist jedoch μ^2/R^3 von gleicher Größenordnung wie kT . Obwohl also die verschiedenen Voraussetzungen sicher nicht streng erfüllt sind, sollte die Abschätzung doch wenigstens größenordnungsmäßig richtige Resultate liefern.

Um die Dispersionswechselwirkungsenergie der Reinstoffe zu gewinnen, gehen wir wie folgt vor:

Die potentielle Energie eines Moleküls in der Ruhelage im Mittelpunkt seiner Zelle ist gegeben durch¹⁹:

$$\psi(0) = -1,4248 \cdot A + 0,1276 \cdot kT + 17,6908 \cdot (kT)^2/A.$$

— $\psi(0)/2$ ist nun, unter Zugrundelegung des Kastenmodelles, für jede Temperatur gleich der Verdampfungsenergie pro Molekül $(L' - RT)/N_L$. Aus der bekannten Verdampfungswärme L' kann man daher ein $A_{ii, \text{gesamt}} = A_{ii}$ berechnen. Dieses wird je nach Energieart aufgespalten in

$$A_{aa} = A_{aa, \text{Disp.}} + A_{aa, \text{Orient.}} + A_{aa, \text{Indukt.}}$$

Aus A_{aa} und den nach $A_{ii} = -z \cdot w_{ii}^*$ bekannten Werten für $A_{aa, \text{Orient.}}$ und $A_{aa, \text{Indukt.}}$ kann $A_{aa, \text{Disp.}}$ berechnet werden. Nun bedarf es noch der Bestimmung von $A_{ab, \text{Disp.}}$. Für die $A_{ii, \text{Disp.}}$ der Reinstoffe gilt²⁰:

$$A_{aa, \text{Disp.}} = \frac{\alpha_a^2}{R_{aa}^{*6}} \cdot u_a, \quad A_{bb, \text{Disp.}} = \frac{\alpha_b^2}{R_{bb}^{*6}} \cdot u_b,$$

wobei in den Energieparametern u_a und u_b sämtliche Konstanten zusammengefaßt sind. Da die übrigen Größen bekannt sind, sind u_a

²² *H. Tschamler* und *R. Reiberger*, Mh. Chem. **79**, 400 (1948).

²³ *H. Tschamler* und Mitarb., Mh. Chem. **80**, 573 (1949).

²⁴ *O. Fuchs* und *K. L. Wolf*, Hand- und Jahrbuch der chemischen Physik, Dielektrische Polarisation. Leipzig: Akad. Verlagsges. 1935.

und u_b aus obigen Beziehungen berechenbar. Mit den so gewonnenen Werten für u_a und u_b ergibt sich $A_{ab, \text{Disp.}}$ zu:

$$A_{ab, \text{Disp.}} = \frac{\alpha_a \cdot \alpha_b}{R_{ab}^{*3}} \cdot \frac{2 u_a \cdot u_b}{u_a + u_b}.$$

Ferner ist:

$$A_{ab} = A_{ab, \text{Disp.}} + A_{ab, \text{Indukt.}} \text{ und } A_{bb} = A_{bb, \text{Disp.}}$$

Bei der Bildung von $\Delta S_{p,z}$ durch Differentiation von $-\Delta G_z$ nach der Temperatur ist zu beachten, daß A_{aa} wegen der Temperaturabhängigkeit von $A_{aa, \text{Orient.}} = \frac{\text{const.}}{T}$ eine Temperaturfunktion ist.

In der Tabelle 14 sind sämtliche zur Berechnung benützten Konstanten zusammengefaßt.

Tabelle 14. Die zur Abschätzung benützten Konstanten

$N_L \cdot A_{aa}$	= 16090 cal	
$N_L \cdot A_{bb}$	= 10379 „	
$N_L \cdot A_{aa, \text{Orient.}}$	= 841 „	$R_{aa}^{*3} = 27,807 \cdot 10^{-23} \text{ cem}$
$N_L \cdot A_{aa, \text{Indukt.}}$	= 186 „	$R_{bb}^{*3} = 29,784 \cdot 10^{-23} \text{ cem}$
$N_L \cdot A_{aa, \text{Disp.}}$	= 15063 „	$R_{ab}^{*3} = 28,795 \cdot 10^{-23} \text{ cem}$
$N_L \cdot A_{ab, \text{Indukt.}}$	= 81 „	
$N_L \cdot A_{ab, \text{Disp.}}$	= 12470 „	
$N_L \cdot A_{ab}$	= 12551 „	

Diese Konstanten sind aus der Verdampfungswärme des n-Hexans, $L'_{\text{n-Hexan}} (20^\circ \text{C}) = 7700 \text{ cal/Mol.}$ der Verdampfungswärme des Chlorex, $L'_{\text{Chlorex}} (20^\circ \text{C}) = 11900 \text{ cal/Mol.}$ dem Molvolumen des n-Hexans, $V (20^\circ \text{C}) = 130.7 \text{ cem/Mol.}$ dem Molvolumen des Chlorex, $V (20^\circ \text{C}) = 117.3 \text{ cem/Mol.}$ und mit den oben angeführten Werten für die Polarisierbarkeiten und für das Dipolmoment des Chlorex berechnet worden. Für 20°C ergeben sich mit obigen Konstanten folgende Werte für die thermodynamischen Funktionen bei einem Molenbruch $x = 0,5$:

Berechnet:

$$\begin{aligned} \Delta G_z &= 262 \text{ cal/Mol} \\ T \cdot \Delta S_{p,z} &= 149 \text{ „} \\ \Delta H &= 411 \text{ „} \end{aligned}$$

Beobachtet:

$$\begin{aligned} \Delta G_z &= 310 \text{ cal/Mol} \\ T \cdot \Delta S_{p,z} &= 153 \text{ „} \\ \Delta H &= 463 \text{ „} \end{aligned}$$

$\Delta V (x_{\text{Chlorex}} = 0,2) = -0,10 \text{ cem/Mol}$	$\Delta V (x_{\text{Chlorex}} = 0,2) = +0,181 \text{ cem/Mol}$
$\Delta V (x_{\text{Chlorex}} = 0,5) = -0,20 \text{ „}$	$\Delta V (x_{\text{Chlorex}} = 0,5) = +0,052 \text{ „}$
$\Delta V (x_{\text{Chlorex}} = 0,8) = -0,15 \text{ „}$	$\Delta V (x_{\text{Chlorex}} = 0,8) = -0,10 \text{ „}$

In Anbetracht der weitgehenden Näherungen und Vereinfachungen liefert diese Abschätzung recht gute Resultate. Die Abschätzung vermag

den Vorzeichenwechsel der ΔV -Werte nicht wiederzugeben. Die stärkere Kontraktion im chlorexreichen Gebiet wird jedoch angedeutet. Verzichtet man auf die oben dargestellte Aufspaltung in Dispersions-, Orientierungs- und Induktionskräfte und berechnet ΔG_z und $T \cdot \Delta S_{p,z}$ unter der Annahme, daß nur Dispersionskräfte wirksam sind, so erhält man für den Molenbruch 0,5 einen Wert für ΔG_z von 184 cal/Mol, und für $T \cdot \Delta S_{p,z}$ — 10,6 cal/Mol; also einen sowohl im Vorzeichen als auch in der Größenordnung falschen Wert.

Die Art der von uns ausgeführten Abschätzung dürfte über den speziellen Fall hinausgehend allgemeiner anwendbar sein.

VIII. Zusammenfassung

Die bisher von uns angewandte Methode der statischen Dampfdruckmessung wurde, insbesondere in Hinblick auf eine sichere Konzentrationsbestimmung, wesentlich verbessert. Mit Hilfe dieser Methode wurden die Totaldampfdrucke des Systems Chlorex—n-Hexan bei 11,58, 20 und 30° C gemessen. Ferner wurden die Dichten dieses Systems bei 12 und 20° C bestimmt. Aus den Totaldrukken wurden mit Hilfe einer Näherungsmethode die Partialdrucke der flüchtigen Komponente und aus diesen die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans berechnet. Durch numerische Integration der *Duhem-Margules*-Gleichung wurden die Aktivitätskoeffizienten des Chlorex gewonnen. Die Aktivitätskoeffizienten bzw. deren Temperaturabhängigkeit dienten zur Berechnung der thermodynamischen Funktionen ΔG_z , $T \cdot \Delta S_{p,z}$ und ΔH . Aus den Dichten wurde die Volumänderung bei der Herstellung von 1 Mol Mischung ΔV berechnet.

Die thermodynamischen Funktionen des Systems wurden diskutiert. Die Durchkrümmung der Funktion $\Delta G_z/x_1 x_2$ kann durch eine Verminderung der Zahl der A-B-Nachbargaare im Sinne der Theorie der streng regulären Lösung gedeutet werden. Eine Abnahme des Anstieges der Aktivitätskoeffizienten der flüchtigen Komponente im Bereich geringer Konzentrationen konnte bis zu einem Molenbruch von 0,02 nicht festgestellt werden. Dagegen scheinen die Aktivitätskoeffizienten der flüchtigen Komponente im Grenzbereich linear zu verlaufen. Dieser Effekt führt auch zu dem theoretisch bisher nicht erklärten Abfall der Funktion $\Delta G_z/x_1 x_2$ im Grenzbereich der flüchtigen Komponente. Chlorexreiche Mischungen führen zu einer Kontraktion, während hexanreiche Mischungen Dilatation zeigen.

Ferner wurden die Ergebnisse mit der Theorie des freien Volumens verglichen. Um die Theorie auch auf Systeme anwenden zu können, die Komponenten mit einem schwachen Dipolmoment besitzen, wurden die gesamten Wechselwirkungskräfte eines Molekülpaars in drei Anteile

Dispersions-, Orientierungs- und Induktionskräfte) aufgespalten, wobei die Orientierungskräfte im Gegensatz zu Dispersions- und Induktionskräften temperaturabhängig sind. Auf diese Weise konnte gute Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment erreicht werden.

Unserem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *L. Ebert* †, sind wir für das rege Interesse und die Unterstützung, die er dieser Arbeit angedeihen ließ, zu größtem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. *F. Kohler* danken wir für wertvolle Diskussionen.

Eine weitere Synthese des 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosids*

Von

A. Wacek, W. Limontschew und F. Leitinger

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie
und dem Institut für Holzchemie der Technischen Hochschule Graz

(Eingegangen am 21. August 1957)

Bei der Herstellung von Derivaten der 4-Methylglucose wurde in den meisten Fällen von Glucosederivaten ausgegangen, die mehrere Hydroxylgruppen vor der Methylierung frei haben. Im allgemeinen werden daher Gemische methylierter Produkte erhalten, auch wenn eine selektive Methylierung weitgehend gelingt. Gewisse Unstimmigkeiten bei Angaben über Abkömmlinge der 4-Methylglucose ließen es wünschenswert erscheinen, eine weitere Synthese auszuarbeiten, bei der Methylierung mit Sicherheit nur in Stellung 4 eintreten kann.

Die 4-Methylglucose bzw. Derivate von ihr sind in den Kohlehydratanteilen von Naturprodukten, besonders von Hölzern, in den letzten Jahren häufig gefunden worden, allerdings in kleiner Menge, so daß eine Abtrennung und präparative Gewinnung daraus kaum in Frage kommt. Während die Synthesen der anderen Monomethylglucosen gut bekannt und diese in reinem Zustand erhältlich sind, ist die Synthese der 4-Methylglucose schwierig und langwierig.

E. Pascu¹ glaubte, die Verbindung hergestellt zu haben, doch wies R. Schinle² später nach, daß die vermeintliche 4-Methylglucose Pascus in Wahrheit 2-Methylglucose ist, hingegen eine von Pascu als „Trimethylglucose“ angesprochene sirupöse Substanz 4-Methylglucose war. Diese war nur in Derivaten kristallisiert erhältlich und entsteht neben 2-Methylglucose bei der Methylierung von Aceton-D-glucose-dibenzylmercaptopall und Trennung der Methylprodukte. Die Konstitution wurde dann

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag in herzlicher Freundschaft gewidmet (A. W.).

¹ Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 849 (1924); **58**, 1455 (1925).

² Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2361 (1931); **65**, 315 (1932).

von *P. A. Levene* und *A. L. Raymond*³ durch eine Synthese des Triacetats des Glucosids der Methylglucose und auch von *I. Munro* und *E. G. V. Percival*⁴ bestätigt. *B. Helferich* und *O. Lang*⁵ stellten ein Methylglucosid einer Monomethylglucose über das methylierte 2,3,6-Triacetyl- β -methyl-D-glucosid her, das wahrscheinlich das Glucosid der 4-Methylglucose ist. Doch konnte auch dieses nur sirupös von ihnen erhalten werden. Die Triacetylverbindung des Glucosids, die *B. Helferich* und *O. Lang* auch nur amorph erhielten, wurde von *P. A. Levene* und *A. L. Raymond* und auch von *I. Munro* und *E. G. V. Percival* als kristallisiert beschrieben (Schmp. 107 bis 108°).

In der kürzlich erschienenen 2. Auflage der Monographie von *F. Micheel*⁶ ist auch in der Tabelle der Methyläther der Hexosen⁷ die 4-Methylglucose die einzige Monomethylglucose, bei der der Weg einer präparativen Darstellung noch offen gelassen wurde. Es schien nun wünschenswert, eine weitere Synthese für diese Methylglucose zu versuchen, bei der von vornherein eine Methylierung an verschiedenen Stellen unmöglich war.

Ein Hexosederivat, bei dem ganz sicher nur die Hydroxylgruppe am Kohlenstoff 4 unsubstituiert ist, ist das 2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6), das *A. E. Knauf*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*⁸ herstellten und auch in Stelle 4 methylierten (I und II).

Bei der Epimerisierung des Methylderivates, analog wie sie mit dem 4-Glucosidderivat von *W. T. Haskins*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson* zur Gewinnung der Cellobiose⁹ durchgeführt worden war, müßte 4-Methylglucose resultieren.

Die Herstellung des 2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosans (II) und die Abspaltung des Acetonrestes erfolgte nach bzw. analog den Angaben dieser Autoren⁸.

Das 4-Methyl-D-mannosan (IIa) und dessen Diacetat (IIb) wurden als farblose, ölige Flüssigkeiten erhalten.

Die 1,2,3,6-Tetraacetyl-4-methyl-D-mannose (III) und die daraus hergestellte 4-Methyl-acetobrommannose (IV) waren kristallin.

Die Umwandlung in das Glucal (V) bereitete anfangs Schwierigkeiten. Ähnlich wie beim Lactal¹⁰ und Rhamnal¹¹ geht sie nur bei Einhaltung

³ J. Biol. Chem. **97**, 763 (1932).

⁴ J. Chem. Soc. London **1935**, 873.

⁵ J. prakt. Chem. **132**, 321 (1932).

⁶ Chemie der Zucker und Polysaccharide. Leipzig: Verlags-Ges. Geest & Portig K. G. 1956.

⁷ L. c. S. 436.

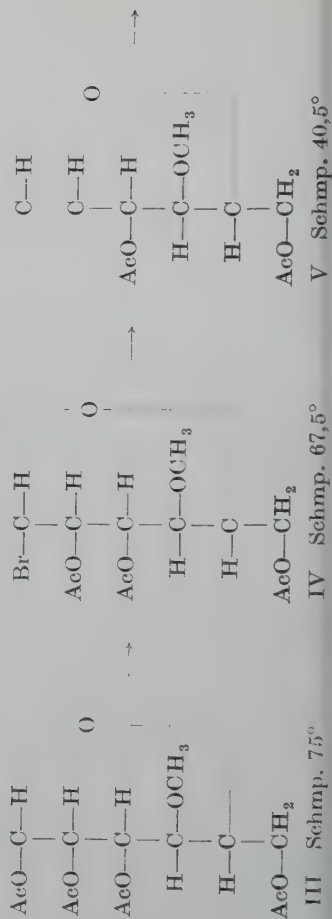
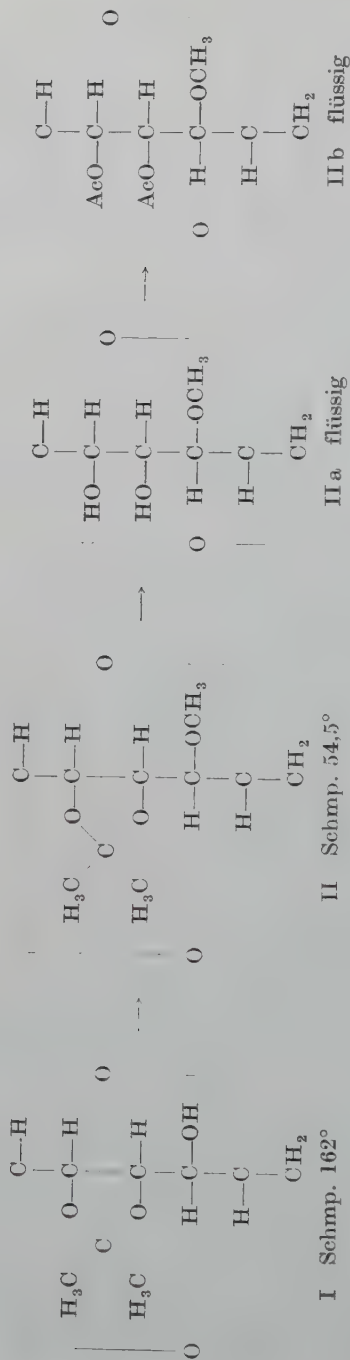
⁸ J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1447, 1724 (1941).

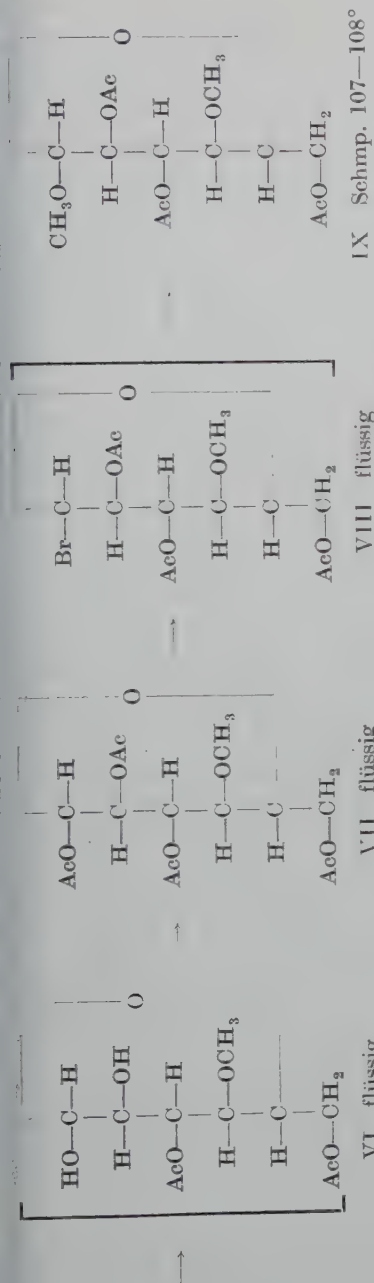
⁹ J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1289 (1942).

¹⁰ E. Fischer und G. O. Curme jr., Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2047 (1914).

¹¹ M. Bergmann und H. Schotte, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 440 (1921).

Formelübersicht





tiefer Temperatur glatt, wobei man auch hier eine gut kristallisierende, farblose Substanz erhält, die im Hochvakuum ohne Zersetzung destillierbar ist.

Die Epimerisierung von (V) mit Perbenzoesäure lieferte die ölige 4-Methyl-3,6-diacetyl-D-glucose (VI), welche nach dem Acetylieren zur 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-glucose (VII) einen farblosen Sirup ergab. Durch Bromwasserstoff in Eisessig läßt sie sich in die 4-Methyl-aceto-bromglucose (VIII) überführen, die einer Glucosidierung nach *B. Helferich* und *K. F. Wedemeyer*¹² unterworfen, das farblose kristalline 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid vom Schmp. 107 bis 108° lieferte.

Der Schmp., die Analysendaten sowie der Drehwert sind die gleichen wie die in der Literatur für das 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid (IX) angegebenen.

Das auf mehreren verschiedenen Wegen, von denen der hier durchgeführte eine Methylierung an anderer Stelle ausschließt, übereinstimmend gefundene Glucosid (IX) ist also zweifellos ein Derivat der 4-Methylglucose.

Experimenteller Teil

2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6) (I)

2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β -(1,6) (I) wurde im wesentlichen nach *A. E. Knauf*, *Raymond M. Hann* und *C. S. Hudson*⁸ hergestellt. Als Ausgangsmaterial verwendeten wir das Abfall-

¹² Ann. Chem. 563, 139 (1949).

bohrmehl von den Früchten des vegetabilischen Elfenbeines (Phytelephas macrocarpa)¹³.

Die Ausbeute an Mannosan kann dadurch etwas verbessert werden, daß mit einem, der Kolbenwand angepaßten, durch den Gummistopfen der Vakuumapparatur dicht eingeführten Metallrührer die Kolbenwand zeitweise abgestreift wird, wodurch gleichmäßigere Erhitzung und geringere lokale Verkohlung erreicht werden.

Nach der Acetonisierung wurde das Rohprodukt durch eine Glasfritte (G_1) abgesaugt und gut abgepreßt; dann wird es ohne zu saugen mit wenig Aceton an der Oberfläche angeteigt und wiederum abgesaugt. Nach 3maliger Wiederholung ist das Rohprodukt farblos. Aus der Waschflüssigkeit kann nach Einengen noch etwas Substanz gewonnen werden. Schmp. des Rohproduktes 158 bis 161°. Das Rohprodukt wurde in fast quantitativer Ausbeute bei 1,5 mm Hg und bei 210° Badtemp. sublimiert und nochmals aus wenig Aceton umkristallisiert. Schmp. 162°¹⁴.

2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (II)

Die Methylierung von I wurde nach A. E. Knauf und Mitarb.⁸ durchgeführt. Die Ausbeute ist weitgehend von der Beschaffenheit bzw. Herstellungsart des Silberoxydes abhängig.

300 g Silbernitrat werden in 500 ccm Wasser in der Kälte gelöst und unter ständigem Turbinieren tropfenweise mit 2%iger Natronlauge gefällt. Der braune Niederschlag wird zirka 20mal mit viel Wasser durch Dekantieren alkalifrei gewaschen, dann auf einer Glasfritte (G_2) abgesaugt, mit viel Wasser nachgewaschen, in einer Presse zwischen gehärtetem Filtrierpapier (Nr. 1575) und einigen Lagen Zellstoffpapier weitgehend von Wasser befreit und im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid bis zum konst. Gewicht getrocknet.

25 g 2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6) wurden am Wasserbade in 25 ccm Aceton und 25 ccm Methyljodid suspendiert, 25 g wasserfreies Calciumsulfat (Drierit) dazugegeben und innerhalb 1 Std. 50 g Silberoxyd in 4 gleichen Portionen eingetragen. Nach 5 Stdn. war die Substanz vollständig gelöst, worauf noch 7 Stdn. gekocht wurde. Dann wurde mit 100 ccm Aceton versetzt, abgekühlt, die klare Lösung durch ein Filter abdekantiert und der Rückstand 4mal mit je 50 ccm Aceton in der Wärme extrahiert. Nach Einengen unter vermindertem Druck erhielt man einen schwach gelben Sirup, der nach kurzer Zeit zu einer kristallinen Masse erstarrte. Diese wurde in wenig absol. Äther gelöst und unter Tiefkühlung (Kohlensäureschnee und Alkohol) umkristallisiert. Ausbeute 21 g (79% d. Th.). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther unter Tiefkühlung Schmp. 54,5°.

4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III)

4-Methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (IIa): Die Abspaltung des Isopropylidenrestes erfolgte nach W. T. Haskins, Raymond M. Hann und C. S. Hudson⁸. 30 g 2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (II) wurden in 200 ccm 80%iger Essigsäure gelöst und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt, die Essigsäure unter vermindertem Druck am Wasserbad abdestilliert und der verbleibende farblose Sirup, der nicht kristallin erhalten wurde, zur nächsten Stufe verwendet.

¹³ Der Fabrik „Butonia“ (Wien) danken wir auch an dieser Stelle für die bereitwillige Überlassung des Rohmaterials.

¹⁴ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

4-Methyl-2,3-diacetyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (IIb): Der Sirup (IIa) wurde nach W. T. Haskins und Mitarb.⁸ mit 25 g wasserfreiem Natriumacetat und 200 cem Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit Chloroform extrahiert, mit Natriumbikarbonat neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet und der erhaltene Sirup zur nächsten Stufe weiterverarbeitet. Auch dieses Produkt konnte nicht kristallin erhalten werden.

4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III): Der nach IIb gewonnene Sirup wurde nach W. T. Haskins und Mitarb.⁸ in 300 cem Essigsäureanhydrid gelöst und mit 8 cem konz. Schwefelsäure, gelöst in 120 cem Eisessig, bei 0° versetzt, in der Kälte 10 Min. geschüttelt und 4 Stdn. bei Zimmertemp. gelassen. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte wie unter IIb angegeben. Nach dem Abdampfen des Chloroforms unter vermindertem Druck wurde der schwach gelbe Sirup in wenig absol. Äther aufgenommen und unter Tiefkühlung auskristallisiert. Nach 2maligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol unter Kühlung schmolzen die farblosen Prismen konstant bei 75°.

Da die Zwischenprodukte IIa und IIb nicht kristallin erhalten werden konnten, wurde mit Erfolg versucht, unter Verzicht auf ihre Isolierung in einem Arbeitsgang vom 2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (II) zur 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III) zu gelangen. Es wird eine gute Ausbeute bei wesentlicher Zeitersparnis erzielt.

30 g von II wurden in 200 cem 80%iger Essigsäure gelöst und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren der Essigsäure unter vermindertem Druck wurde der farblose Sirup in 20 cem Essigsäureanhydrid gelöst, wiederum im Vak. bis zum Sirup eingengt und diese Operation zur vollständigen Entfernung des Wassers noch einmal wiederholt. Dieser Sirup wurde in 200 cem Essigsäureanhydrid gelöst, 4 cem konz. Schwefelsäure in 40 cem Essigsäureanhydrid unter Eiskühlung hinzugefügt und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen.

Dann wurde ein Gemisch von 4 cem konz. Schwefelsäure und 120 cem Eisessig zugesetzt und das Gemisch 4 Stdn. bei Zimmertemp. unter zeitweisem Umschwenken belassen. Hierauf wurden 50 g fein gepulvertes wasserfreies Natriumacetat und 60 cem Essigsäureanhydrid zugegeben, 10 Min. kräftig geschüttelt, anschließend 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt und nach Abkühlung auf Eis gegossen. Nach 12stdg. Stehen wird 5mal mit je 80 cem Chloroform ausgeschüttelt, mit Natriumbikarbonat neutralisiert und über Natriumsulfat scharf getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende schwach gelbe Sirup erstarrte bald und wurde einmal aus Äther und zweimal aus wenig Alkohol unter Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 75°. Ausbeute 37,5 g (74,5% d. Th.).

$C_{15}H_{22}O_{10}$ (362,35). Ber. C 49,72, H 6,12, OCH_3 8,57.
Gef. C 49,54, H 6,11, OCH_3 8,72.

$[\alpha]_D^{22} = + 51,8$ (Chloroform).

4-Methyl-acetobrom-D-mannose(1,5) (IV)

20 g reinste 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III) wurden in 25 cem Eisessig gelöst und mit 25 cem bei 0° mit Bromwasserstoffgas gesättigtem Eisessig versetzt und 2 Stdn. bei 20° stehengelassen. Die farblose Lösung wird mit 100 cem eisgekühltem Chloroform versetzt, kurz ge-

schüttelt und im Scheidetrichter über zirka 200 g Eis gegossen. Die wäßr. Schichte wird nochmals mit 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden 2mal mit je 50 ccm Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat gut getrocknet, das Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert und der Sirup in wenig absol. Äther aufgenommen. Bei Tiefkühlung kristallisiert das Bromprodukt aus, wird auf einer Glasfritte G_2 abgesaugt und einmal mit wenig vorgekühltem Äther nachgewaschen. Ausbeute 16,5 g (78% d. Th.). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus wenig absol. Äther unter Tiefkühlung schmolzen die Prismen nach kurzer Sinterung bei 66,5° konstant bei 67,5°.

$C_{13}H_{19}O_8Br$ (383,21). Ber. C 40,75, H 5,00, OCH_3 8,10.

Gef. C 40,67, H 5,07, OCH_3 8,42.

Die Substanz ist im reinen Zustand im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid und festem KOH haltbar. Die Kristalle dürfen nur mit Porzellan- oder Glasspateln behandelt werden, da bei Berührung mit Metallen in kurzer Zeit Zersetzung eintritt. Für eine gute Ausbeute ist die Reinheit des verwendeten, mit HBr-gesättigten Eisessigs wichtig, die Lösung muß unbedingt farblos sein.

4-Methyl-3,6-diacetyl-glucal (V)

7,5 g 4-Methyl-acetobrom-D-mannose(1,5) wurden in einer Epruvette mit Schliffverschluß, die sich in einem Dewargefäß bei -20° befand, 10 Min. vorgekühlt, dann mit 50 ccm auf -20° vorgekühlter 50%iger Essigsäure versetzt, 10 g Zinkstaub (p. a., Riedel de Haen) hinzugefügt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die farblose Lösung wird vom Zinkstaub durch eine Glasfritte (G_3) abfiltriert und der Zinkstaub 3mal mit je 10 ccm vorgekühlter 50%iger Essigsäure nachgewaschen, wobei das Zink auf der Fritte stets mit Flüssigkeit bedeckt bleiben muß (Selbstentzündung!).

Das Filtrat wird viermal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform mit Natriumkarbonatlösung, gesättigt mit CO_2 , neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert. Der farblose Sirup wird zur vollständigen Entfernung des Chloroforms in 20 ccm absol. Äther gelöst und der Äther im Vak. abdestilliert (Calciumchloridrohr auf der Kapillare). Schon während des Einengens fällt das Glucal kristallin aus. Die Substanz wurde einmal aus absol. Äther und zweimal aus Alkohol unter Tiefkühlung umkristallisiert. Ausbeute 4 g (83,5% d. Th.), Schmp. 40,5°.

$C_{11}H_{16}O_6$ (244,25). Ber. C 54,09, H 6,61, OCH_3 12,70.

Gef. C 53,92, H 6,68, OCH_3 13,13.

Die Substanz zersetzt sich an der Luft und noch schneller beim Trocknen im Vakuumexsikkator unter Abspaltung von Essigsäure.

Epimerisierung des 4-Methyl-3,6-diacetylglucals (V), 4-Methyl-3,6-diacetylglucose (VI), 4-Methyl-tetraacetylglucose (VII) und 4-Methyl-acetobromglucose (VIII)

3,8 g 4-Methyl-3,6-diacetylglucal wurden bei Zimmertemp. in 5 ccm Äthylacetat gelöst und mit 2,38 g Perbenzoesäure (10%iger Überschuß), gelöst in 35 ccm Chloroform, versetzt, wobei schwache Erwärmung auftritt und die Lösung sich allmählich gelb färbt. Nach 20 Stdn. bei Zimmertemp.

igt die Titration, daß etwas mehr als die berechnete Menge an Perbenzoesäure verbraucht wurde. Nach Zugabe von 10 ccm Wasser und kräftigem Schütteln wurde die Mischung unter vermindertem Druck bis zum Sirup eingedickt, in Chloroform gelöst und zur Entfernung der Benzoe- und Perbenzoesäure mit Natriumbikarbonatlösung gut gewaschen und mit Natriumacetat getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms unter vermindertem Druck wurde der Sirup in der Kälte mit einer Mischung von 5 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Pyridin acetyliert. Man gießt auf Eis, nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf, wäscht mit 1%iger Schwefelsäure nach, neutralisiert mit Natriumbikarbonat und trocknet die äther. Lösung gut über Calciumchlorid. Die entstandene 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetylglucose(1,5), ein schwach gelber Sirup, wurde in 5 ccm Eisessig gelöst, mit 7 ccm bei 0° mit IBr-gesättigtem Eisessig versetzt und 2 Stdn. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei IV angegeben aufgearbeitet. Es wurde ein schwach gelber Sirup erhalten.

4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid (IX)

Glucosidierung der 4-Methyl-acetobromglucose: Die Glucosidierung wurde nach B. Helferich und K. F. Wedemeyer¹² durchgeführt. 2,5 g Sirup der 4-Methyl-acetobromglucose wurden in 10 ccm reinstem Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,813 g $\text{Hg}(\text{CN})_2$ und 1,16 g HgBr_2 in 15 ccm Methanol versetzt, 40 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen und auf Eis gegossen. Man extrahiert 3mal mit 30 ccm Chloroform, wäscht mit wenig Wasser und trocknet über Calciumchlorid. Nach Abdestillieren des Chloroforms wurde der farblose Sirup in Methanol gelöst und tiefgeköhlt. Es fielen farblose Nadeln aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren (unter Tiefköhlung) bei 107 bis 108° schmolzen. Ausbeute 0,46 g (8,8% d. Th. bezogen auf Glucal).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9$ (334,32). Ber. C 50,29, H 6,63, OCH_3 18,57.
Gef. C 50,24, H 6,64, OCH_3 18,51.

$[\alpha]_D^{20} = -33,2$ (Chloroform).

Bei den präparativen Arbeiten haben uns die Herren P. Geymayer, K. Horvatek, H. Moser und W. Oberbichler in geschickter Weise unterstützt.

Die Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln durchgeführt, die über Veranlassung des „Verbandes Selbständiger Wirtschaftstreibender“, Graz, zur Verfügung gestellt wurden, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Reaktion der Kristallviolettbase mit Baumwolle*

Ein Beitrag zum Problem der sauren Gruppen in nativen Cellulosen

Von

Marius Rebek und Hans Baumgartner

(Unter teilweiser experimenteller Mithilfe von J. Wagner, H. Beck und A. Kirnbauer)

Aus dem Institut für die Chemie und chemische Technologie des Papiers und des Zellstoffes an der Technischen Hochschule in Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 2. September 1957)

Nach einer Einleitung betreffend den Stand des Problems zur Bestimmung der Acidität von Cellulosen wird über die Experimente der Anfärbung von chemisch unbehandelter Baumwolle mit der Pseudobase des Kristallvioletts berichtet. Die Umsetzung fand im wasserfremden, organischen Medium (Benzol) statt und wurde bezüglich ihrer Mengen- und Zeitabhängigkeit untersucht.

Anschließend werden die Resultate der Anfärbung von vier standardisierten Baumwollproben mitgeteilt.

Aus dem Strukturbild des *Haworthschen* Cellulosemodells kann nicht ohne weiteres die experimentell nachgewiesene saure Natur der Cellulose abgelesen werden. Außer in Zellstoffen, die ihre Acidität zum Teil Beimengungen bzw. sekundären Einwirkungen (phenolische Hydroxyle oder Sulfogruppen) verdanken können, darf man auch in reiner Baumwolle das Vorhandensein von bestimmten funktionellen Gruppen, wahrscheinlich Carboxylen, annehmen.

Eine andere Deutungsmöglichkeit für die Acidität von Zellstoffen und Baumwollen läge in der Annahme, daß diese nicht durch eigentliche

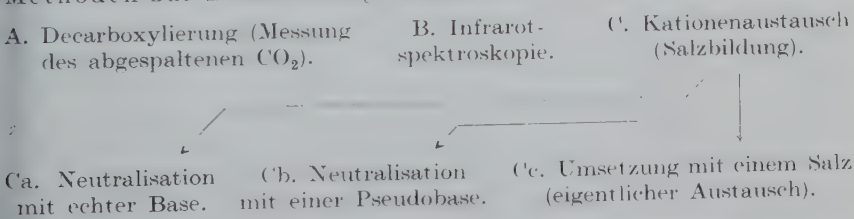
* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

säure Gruppen, sondern durch die Häufung von Hydroxylgruppen in den Makromolekülen verursacht würde¹. Man sah eine erste Stütze für diese Anschauung darin, daß Aciditätsbestimmungen an Baumwollen nach verschiedenen Methoden sehr divergente Resultate zeigten, wobei Zahlenwerte aus einer Reihe von Arbeiten verschiedener Forscher als Belege angeführt wurden. Da aber die Cellulose in keiner Weise als eine Substanz stets gleicher Zusammensetzung angesehen werden darf und ihre Eigenschaften stark — und oft in schwer reproduzierbarer Weise — von ihrer Vorbehandlung abhängig sind, können die verschiedenen Methoden nur dann direkt vergleichbare Resultate liefern, wenn die Bestimmungen unter möglichst gleichen Bedingungen, vor allem an demselben Material und von demselben Bearbeiter durchgeführt worden sind.

Häufung von Hydroxylgruppen muß übrigens genau so in der Stärke und ihren Abbauprodukten angenommen werden. Trotzdem konnten wir mit Hilfe der Kristallviolettbase einen grundsätzlichen Unterschied zwischen der Reaktivität von dephosphorylierten Stärkeprodukten und gereinigten Baumwollen nachweisen: die letzteren wurden stark, die ersteren nur ganz schwach angefärbt. Wir dürfen diese Beobachtung wohl dahin auslegen, daß die saure Natur der Baumwolle doch durch bestimmte funktionelle Gruppen verursacht wird.

Die Frage nach dem Ursprung und der Größe der Acidität von Cellulose und Zellstoffen beansprucht theoretisches wie technisches Interesse. So geht die Suche nach einem exakten und zeitsparenden Bestimmungsverfahren weiter, wobei fast ausschließlich in wäßrigen Systemen nach dem Austauschprinzip gearbeitet wird. Eine Übersicht über die Methoden, deren eine ganze Anzahl vorgeschlagen wurden, gestattet folgendes Schema:

Methoden zur Bestimmung der sauren Gruppen in Cellulosen



Zu A. Die Decarboxylierung ist eines der ältesten Verfahren. Es wurde von *Lefevre* und *Tollens* für die Bestimmung der Polygalakturonsäuren in Pektinen ausgearbeitet und von *Heuser*² und *Stöckigt*² bzw. *Nanji*, *Paton* und *Ling*³ auf Cellulose anwendbar gemacht. Diese Bestimmungsart erfaßt die Carboxyle polyuronider Natur.

¹ A. J. A. van der Weyk und M. Studer, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1698 (1949).

² *Cellulosechem.* **3**, 61 (1922).

³ *J. Soc. Chem. Ind.* **44**, 253 (1925).

Zu B. Hierher gehört das Verfahren von *F. H. Forziati* und Mitarbeitern⁴, das auf der Anwendung der IR-Spektrophotometrie beruht. Nach den Angaben der Autoren hört die Anwendbarkeit bei einer Glukosezahl von über 62 auf⁵.

Zu C. Fast alle übrigen Bestimmungsarten kann man in die Gruppe der Austauschreaktionen einreihen. Dabei ergeben sich Untergruppen, je nachdem, ob echte Basen (Ca), Pseudobasen (Cb) oder Salze (Cc) als Austauschreagenzien zur Anwendung gelangen.

Zu Ca. Direkte Titration der „Cellulosesäure“ mit echten Basen. Konduktometrische Titration von *E. Schmidt*⁶.

Zu Cb. Reaktion mit der Base des Kristallviolett⁷ und Messung der fixierten Menge des Kristallviolett⁷ bzw. der Verarmung der Reaktionslösung an Kristallviolettbase.

Zu Cc. Reaktion mit Salzlösungen (eigentlicher Austausch) und Messung entweder der Menge des fixierten Kations oder der freigesetzten, ins Filtrat gelangten Säure des Austauschsalses bzw. Ermittlung der Verarmung der Lösung an der Base des Austauschsalses. Hierher gehören unter anderem die Methoden nach *M. Lüdtke*⁸, *K. Wilson*⁹, *O. Ant-Wuorinen*¹⁰, *O. H. Weber*¹¹ und *H. Doering*¹².

Gegen die Methoden nach dem Austauschprinzip wurden verschiedentlich Bedenken geäußert. Direkte Titration mit starken Basen (Ca) scheint sich aus mehreren Gründen zu verbieten. Bei den Verfahren der Gruppe Cc ergeben sich leicht Unstimmigkeiten in bezug auf das überschüssige Austauschreagens: ungenügendes Auswaschen beläßt Kation auf der Faser, das nicht durch acide Gruppen gebunden ist, zu weitgehendes Auswaschen kann gebundenes Kation durch einsetzende Hydrolyse wieder entfernen. Wird durch den Austausch eine schwache Säure freigemacht, so bereitet deren titrimetrische Bestimmung in der Lösung ihres Salzes beachtliche Schwierigkeiten.

Ist dagegen die Säure des Austauschsalses stark, dann besteht die Möglichkeit eines unvollständigen Austausches, die durch wiederholtes Aufgießen und Durchlaufenlassen der Austauschlösung vermieden werden muß, wobei allerdings die zu titrierende Lösung eine starke Verdünnung erfährt. Die Messung der Verarmung der Lösung an Austauschreagens kann durch Adsorptionseffekte zu falschen Resultaten führen.

⁴ J. Res. Natl. Bur. Stand. **46**, 288 (1951).

⁵ Die Glukosezahl (= GZ) gibt die Anzahl der Glukoseeinheiten an, auf die im Makromolekül eine COOH-Gruppe kommt. Es besteht die Beziehung $GZ = 27,78/\% \text{ COOH}$.

⁶ Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 2037 (1934).

⁷ *M. Rebek*, Kolloid-Z. **92**, 217 (1940). — *M. Rebek*, *K. Klaus* und *H. Baumgartner*, Das Papier **10**, 91 (1956).

⁸ Biochem. Z. **268**, 372 (1934).

⁹ Svensk Papperstidn. **51**, 45 (1948).

¹⁰ Paperi ja Puu **33**, 105, 174 (1951); **36**, 233 (1954).

¹¹ J. prakt. Chem. **158**, 33 (1941).

¹² Das Papier **10**, 140 (1956).

Einen schwachen Punkt aller Bestimmungsarten in wäßrigen Medien bedeutet die Möglichkeit der Wiederversalzung entsalzter Cellulosen durch das Wasch- bzw. Lösungswasser.

Man sieht somit, daß die Resultate durch viele, hinsichtlich ihres Gewichtes schwer abzuschätzende und oft in entgegengesetzter Richtung wirkende Fehlerkomponenten beeinflußt werden können.

Nun haben *G. Jayme* und *K.-H. Neuschäffer* an sechs Zellstoffen verschiedener Provenienz und Vorgeschichte nachgewiesen, daß nach den Methoden von *M. Lüdtke*, *K. Wilson*, *O. H. Weber* (Methylenblau-methode) und *O. Ant-Wuorinen* brauchbare Resultate erhalten werden konnten¹³. Immerhin wurden beachtliche Unterschiede zwischen den Zahlen nach *M. Lüdtke* bzw. *O. Ant-Wuorinen* einerseits und *K. Wilson* und *O. H. Weber* anderseits festgestellt.

Die Acidität der 6 Zellstoffmuster lag zwischen 0,1 und 1,0% COOH.

Die Fehlerquellen, die den Arbeiten in wäßrigen Systemen anhaften, lassen sich weitgehend ausschalten, wenn man die Reaktionen zur Bestimmung der sauren Gruppen in wasserfremden Medien tätigt. Unter solchen Bedingungen ist die Verwendung von potentiellen Basen möglich, wobei kaum eine Aktivierung von potentiellen sauren Gruppen befürchtet werden muß, wie sie etwa durch echte starke Basen erfolgen kann. Ein Vergleich der auf dem angedeuteten Weg erhaltenen Werte mit den Ergebnissen der Austauschmethoden dürfte sehr wohl zur Klärung der Verhältnisse auf diesem Gebiete beitragen.

In diesem Sinne haben wir Experimente an Zellstoffen mit Kristallviolettbase in absolutem Benzol durchgeführt. Zum Vergleich wurden die Muster im wäßrigen Medium mit BaCl₂ als Austauschreagens auf ihre Acidität untersucht. Es ergab sich eine befriedigende Übereinstimmung⁷. Freilich handelte es sich dabei um Muster, deren Aciditäten die Glukosezahl von 400 (= 0,07% COOH) nicht überschritten. Mit abnehmendem COOH-Gehalt machen sich aber die unvermeidlichen Fehlerquellen des Austausches in wäßriger Lösung immer stärker geltend, so daß schließlich die Resultate der Versuche unbrauchbar werden müssen.

So konnten wir an standardisierter Baumwolle (Glukosezahl > 700) nach *M. Lüdtke*, *K. Wilson* und *H. Doering* trotz vieler Bemühungen keine gut reproduzierbaren Zahlen erhalten.

In den folgenden Zeilen soll über unsere Erfahrungen an Baumwollen berichtet werden.

Reaktion der Kristallviolettbase mit Baumwolle

Vorbehandlung des Probenmaterials

Eine eingehende Beschreibung des Verfahrens mit der Pseudobase des Kristallvioletts ist vor kurzem veröffentlicht worden⁷. Wir können

¹³ Das Papier 9, 143 (1955).

uns daher zu seiner Charakterisierung auf einige Hinweise beschränken.

Die Methode unterscheidet sich in zwei wesentlichen Punkten von den anderen Bestimmungsarten. Zunächst kommt hier eine potentielle Base zur Anwendung, somit ein Reagens, das erst durch saure Gruppen bestimmter Acidität aktiviert wird. Es ist also anzunehmen, daß die Selektivität in diesem Falle ausgesprochener sein wird als im Falle der Anwendung von echten und starken Basen. Dann findet die Umsetzung im wasserfremden Medium statt, ein Umstand, der die Fehler, die sich durch die Anwesenheit von Wasser ergeben könnten, vermeiden läßt. Die Bildung eines Produktes mit stärkster Absorption aus einem farblosen System im Verlauf der Reaktion dürfte die Messung des Effektes mit optisch-elektrischen Geräten gestatten, eine Möglichkeit, die wir im Auge behalten wollen.

Die native Baumwolle enthält Fette und Wachse, die vor der Umsetzung entfernt werden müssen. Dazu wird sie durch mehrere Stunden mit einem Gemisch von Benzol und Äthanol im Verhältnis 1:1 und hierauf mit Äthanol allein extrahiert. Von da ab kann nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgegangen werden.

1. Die Baumwolle kann nach einer Trocknung zur Gewichtskonstanz einer Reaktion mit der KVB (= Kristallviolettbase) zugeführt werden. Aus der Menge der fixierten Base darf auf die Anzahl der freien, oberflächlich zugänglichen, sauren Gruppen geschlossen werden.

2. Die Baumwolle wird entsalzt, das heißt, es werden die durch Metallationen blockierten Säurereste freigelegt. Nach erfolgter Reaktion mit der KVB bildet die fixierte Menge Base ein Maß für die freien und versalzen, oberflächlich zugänglichen sauren Gruppen.

3. Die Baumwolle wird nach der Extraktion entkoppelt: dazu wird sie zunächst mit Wasser gequollen, hierauf mit Alkohol bzw. Aceton vom Wasser befreit; dann folgt eine gründliche Behandlung mit Benzol zur Entfernung des Alkohols bzw. Acetons. Man erhält auf diese Weise eine benzolgequollene Baumwolle (Inklusionscellulose nach *Staudinger*). Die nachfolgende Umsetzung mit der KVB trifft die Gesamtmenge der freien sauren Gruppen.

4. Wird die extrahierte Baumwolle sowohl einer Entaschung (Entsalzung) als auch einer Entkoppelung unterworfen, so können durch die KVB alle sauren Gruppen erfaßt werden.

Die Umsetzung mit der KVB erfolgte durch längeres Schütteln der Baumwolle mit einer benzolischen Lösung der Base. Hernach wurde die angefärbte Probe im Soxhlet mit Benzol extrahiert, um den Basenüberschuß zu entfernen. Nach Trocknung zur Konstanz bei 105° C und Ermittlung des Probengewichtes wird der Farbstoff durch Behandlung mit Methanol abgelöst, das Methanol verdampft, der Rückstand mineralisiert und sein Stickstoffgehalt nach *Kjeldahl* bestimmt.

Die Entaschung kann auf verschiedene Weise vorgenommen werden. Wir entaschten durch 5maliges, je 1stünd. Stehenlassen der Probe mit 0 vol.-%iger Essigsäure (etwa 25 g lufttrockene Baumwolle und je 400 ml Essigsäure). Zwischendurch wurde auf dem Büchner-Trichter abgesaugt, abgepreßt und mit etwa 500 ml Essigsäure der gleichen Konzentration gewaschen. Nach der letzten Behandlung mit Essigsäure wird mit destilliertem Wasser bis zur Leitfähigkeitskonstanz säurefrei gewaschen.

Zur Entkoppelung behandelten wir die wassergequollene Baumwolle 5mal durch je 1 Std. mit kochendem Aceton, wobei die letzte Acetonportion nicht abgegossen, sondern abdestilliert wurde. Hernach übergossen wir den Rückstand mit trockenem Benzol, schüttelten gut um und destillierten hierauf das Lösungsmittel möglichst vollständig ab. Diese Operation wurde 5- bis 8mal wiederholt. Die Proben gelangten in benzolnassem Zustand zur Anfärbung.

Ermittlung des Stickstoffgehaltes nach Kjeldahl

Die Mikro-N-Bestimmung nach Kjeldahl verlangte zur Eliminierung der Fehlerquellen eine Serie von besonderen Experimenten.

Nach zahlreichen Versuchen entschieden wir uns für den Aufschluß (Mineralisierung) mit 5 ml H_2SO_4 konz. unter Zusatz von Glykose als Reduktionsmittel sowie $(\text{CH}_3\text{COOH})_2\text{Hg}$ und K_2SO_4 als Katalysatoren, wobei bis zur Entfärbung gekocht wurde.

Die sehr geringen Substanzmengen, welche der Mineralisierung unterworfen wurden, gestatteten die Benützung einer besonderen Destillationsapparatur, deren Destillationsgefäß vorher als Aufschlußkolben gedient hatte. Als Vorlage kam nicht 0,05 n H_2SO_4 , sondern 10 ml gesättigte Borsäurelösung, verdünnt mit 25 ml dest. Wasser zur Verwendung. Diese Lösung ist neutral gegen den Methylenblau-Methylrot-Indikator (12 mg Methylenblau + 7 mg Methylrot, gelöst in 100 ml 96% Äthylalkohol). Das nach der Destillation in der Vorlage gelöste Ammoniak wird direkt mit 0,05 n H_2SO_4 titriert.

Apparatur und Verfahren wurden durch Versuchsserien mit Testsubstanzen sorgfältigst geprüft und als gut brauchbar befunden.

Versuchsergebnisse an einer nicht depectinisierten¹⁴ Baumwolle

Zunächst kam nur mechanisch vorbehandelte Baumwolle der Spinnerei Borkenstein bei Neudau zur Verwendung. Dazu wurden Proben von entkoppelter, nicht entaschter bzw. entkoppelter, entaschter Baumwolle mit KVB in der schon beschriebenen Weise behandelt und aus dem Stickstoffgehalt der fixierten Basenmenge die Glukosezahlen bzw. Gewichtsprozente Carboxyl errechnet.

Tabelle 1 zeigt die Aschenmengen der verschieden behandelten Baumwollproben. Bemerkenswert ist die Senkung des Aschengehaltes durch die Entkoppelungsreaktion.

¹⁴ Zum Unterschied von den weiter unten angeführten vier standardisierten Baumwollmustern wurde diese Baumwollprobe nicht mit Natronlauge behandelt, das heißt sie wurde nicht „depectinisiert“.

Tabelle 1. Aschengehalt der Baumwollproben

Versuchsnummer	Gehalt an Sulfatasche in % der Einwaage		
	Extrahierte BW	Extrahierte und entkoppelte BW	Extrahierte, entaschte und entkoppelte BW
1	1,49	0,369	0,128
2	1,54	0,372	0,144
3	—	—	0,109
Mittelwert	1,51	0,37	0,13

Tabelle 2 bzw. Tabelle 3 zeigen die Mengen- und Zeitabhängigkeit der Reaktion der KVB mit entkoppelter, nicht entaschter Baumwolle.

Tabelle 2. Mengenabhängigkeit der Reaktion der KVB mit entkoppelter, nicht entaschter Baumwolle

Versuchsnummer	Reaktionsdauer (Schüttelzeit) 8 Stdn.			
	KVB-Einsatz in mg je g Probe	Glukosezahl	% COOH	Sättigung in % des Sättigungswertes
1	4	1490	0,019	51
2	9	1485	0,019	52
3	12	1133	0,024	67
4	164	825	0,034	92
5	215	788	0,035	97
6	333	710	0,039	100
7	653	772	0,036	—
Sättigungswert	300	760	0,037	100

Tabelle 3. Zeitabhängigkeit der KVB mit entkoppelter, nicht entaschter Baumwolle

Versuchsnummer	KVB-Einsatz etwa 450 mg je Gramm Baumwolle			
	Reaktionsdauer in Min.	Glukosezahl	% COOH	Sättigung in % des Sättigungswertes
1	5	1650	0,017	44
2	15	1645	0,017	45
3	30	1033	0,027	71
4	60	942	0,029	78
5	120	958	0,029	77
6	480	772	0,036	96
7	720	757	0,037	100
8	1200	692	0,040	—
Sättigungswert	480	740	0,037	100

Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 zeigen die Mengen- und Zeitabhängigkeit der Reaktion der KVB mit entkoppelter, entaschter Baumwolle. Hier

Tabelle 4. Mengenabhängigkeit der Reaktion der KVB mit entkoppelter, entaschter Baumwolle

Versuchsnummer	Reaktionsdauer (Schüttelzeit) 8 Stdn.			
	KVB-Einsatz in mg je g BW	Glukosezahl	% COOH	Sättigung in % des Sättigungswertes
1	6	1110	0,025	40
2	8	825	0,034	54
3	39	588	0,047	76
4	316	486	0,057	92
5	353	442	0,063	100
6	711	459	0,060	—
7	750	444	0,063	—
Sättigungswert	330	450	0,062	100

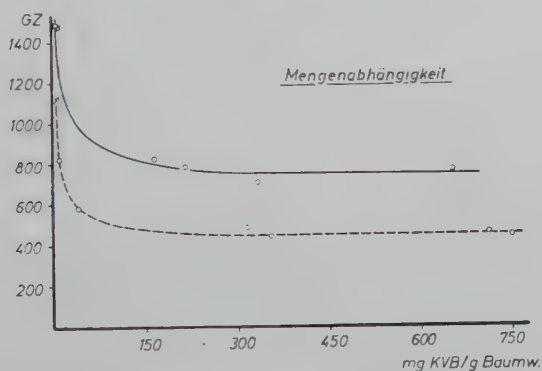


Abb. 1. Mengenabhängigkeit der Reaktion der KVB mit nicht entaschter, aber entkoppelter (—) bzw. entaschter und entkoppelter (----) Baumwolle

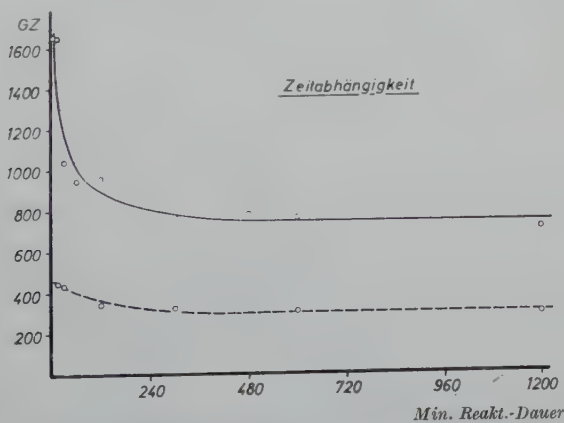


Abb. 2. Zeitabhängigkeit der Reaktion der KVB mit nicht entaschter, aber entkoppelter (—) bzw. entaschter und entkoppelter (----) Baumwolle

ist der erreichte Sättigungswert der Tabelle 4 verschieden vom Sättigungswert der Tabelle 5. Wir hoffen, diese Diskrepanz durch weitere Versuche zu klären.

Die Abb. 1 und 2 bringen die Werte der Tabellen 2 und 4 bzw. 3 und 5 in graphischer Darstellung.

Tabelle 5. Zeitabhängigkeit der Reaktion der KVB mit entkoppelter, entaschter Baumwolle

Versuchsnummer	KVB-Einsatz etwa 450 mg je Gramm Baumwolle			
	Reaktionsdauer in Min.	Glukosezahl	% COOH	Sättigung in % des Sättigungswertes
1	15	441	0,063	66
2	30	428	0,065	68
3	120	338	0,082	86
4	300	315	0,088	92
5	600	296	0,094	100
6	1200	286	0,097	—
Sättigungswert	450	290	0,096	100

Vergleichshalber bestimmten wir die Acidität der wassergequollenen und entaschten Baumwolle nach der Bariumchloridmethode, wie sie von *O. H. Weber* angegeben worden ist.

Es ergaben sich als Mittel von vier sehr gut übereinstimmenden Resultaten eine Glukosezahl von 462 bzw. 0,060% Carboxyl.

Untersuchung von vier verschiedenen, standardisierten Baumwollen

Vier verschiedene Baumwolltypen, die lediglich mechanisch vorbehandelt waren, wurden nach einem von *Corey* und *Gray*¹⁵ angegebenen Verfahren standardisiert, hernach entsalzt, entkoppelt, mit KVB angefärbt und die Menge der fixierten Base ermittelt.

Die Baumwollmuster trugen folgende Bezeichnungen¹⁶:

I. Baumwolle amerikanischer Provenienz - Baumwollspinnerei Borkenstein und Söhne, Neudau.

II. Mako-Baumwolle, Type Ashmouni - Pottendorfer Spinnerei und Felixdorfer Weberei A. G.

III. Syrische Baumwolle, Klasse middling bis strict middling - Baumwollspinnerei und Weberei Ing. R. Kastner, Thüringen, Vorarlberg.

IV. Syrische Baumwolle, Extrasize - Theresienthaler Baumwollspinnerei und Weberei A. G.

¹⁵ Ind. Eng. Chem. **16**, 853 (1924).

¹⁶ Wir möchten auch an dieser Stelle den oben genannten Firmen für die liebenswürdige Überlassung der Baumwollmuster bestens danken.

Die Standardisierung wurde folgendermaßen durchgeführt:

Zunächst unterwarfen wir die Baumwollmuster einer Extraktion mit Äthanol und hierauf mit Äther, um die Harze, Wachse und Fette herauszulösen. Hernach kochten wir unter Vermeidung von Luftzutritt die Muster mit wiederholt erneuerter 0,25 n NaOH, um die pektinartigen Stoffe zu entfernen; die darauffolgende Entaschung wurde mit 10 Vol.-% Essigsäure vorgenommen. Wir suspendierten die Baumwollen 5mal durch je 1 Std. in der Säure und saugten dazwischen jedesmal ab. Daraufhin behandelten wir die Muster 5mal durch je 1 Std. mit dest. Wasser; dazwischen saugten wir jedesmal ab und wuschen mit je 1 l dest. Wasser.

Die so behandelten Baumwollen waren silbrig weiß; lediglich die Baumwolle II zeigte einen leichten braunen Farbton.

Die Asche wurde als Sulfatasche bestimmt.

Tabelle 6. Aschegehalt der standardisierten und entaschten Baumwollen

Versuchsnummer	Sulfataschegehalt in % der Einwaage			
	Baumwolle I	Baumwolle II	Baumwolle III	Baumwolle IV
1	0,052	0,097	0,107	0,074
2	0,061	0,100	0,106	0,070
Mittel	0,056	0,099	0,106	0,072

Zur Entkoppelung brachten wir die Muster im feuchten, wassergequollenen Zustand in trockenes Aceton, kochten 4mal je 1 Std. mit jedesmal erneuertem Aceton aus und destillierten die letzte Acetonportion ab. Sodann behandelten wir die Proben 7mal mit absol. Benzol und entfernten es jedesmal durch Destillation. Das so erhaltene Probegut verwahrten wir unter absol. Benzol.

Zur Anfärbung schüttelten wir je etwa 2 g der Proben mit je 1 g KVB in 200 ml absol. Benzol durch 8 Stdn. Den Basenüberschuß entfernten wir durch Extraktion mit Benzol im Soxhlet, trockneten die Proben bei 105° C und bestimmten dann ihr Gewicht. Die Ablösung des Farbstoffes, seine Mineralisierung und Mengenbestimmung erfolgte auf die schon oben beschriebene Weise.

Aus der fixierten Farbstoffmenge errechneten sich folgende Glukosezahlen bzw. Prozente Carboxyl:

Tabelle 7. Säuregehalt der standardisierten, entaschten und entkoppelten Baumwollen, ermittelt mit KVB

Versuchsnummer	Baumwolle I		Baumwolle II		Baumwolle III		Baumwolle IV	
	GZ	% COOH	GZ	% COOH	GZ	% COOH	GZ	% COOH
1	600	0,046	1590	0,017	1570	0,018	775	0,036
2	617	0,045	1570	0,018	1560	0,018	787	0,035
3	604	0,046	—	—	—	—	814	0,034
Mittel	607	0,046	1580	0,018	1565	0,018	792	0,035

Auswertung der Resultate

Mit NaOH nicht behandelte Baumwolle I wies viel höhere Prozentzahlen für Carboxyl auf als das standardisierte Muster. Offenbar wird durch die Natronlauge Material von höherem COOH-Gehalt herausgelöst.

Auf Grund der für die standardisierten Muster erhaltenen Zahlen könnte man den Schluß ziehen, daß sich die einzelnen Baumwolltypen hinsichtlich ihrer Acidität unterscheiden. Diese Folgerung setzt jedoch voraus, daß tatsächlich alle sauren Zentren der Baumwollen entsalzt sind, das heißt im freien Zustand vorliegen. Die nach der Behandlung mit Essigsäure und destilliertem Wasser in den Baumwollen noch vorgefundenen Aschenmengen müßte man auf einen Natriumgehalt der Muster zurückführen, da man wohl annehmen darf, daß eine so gründliche Behandlung mit NaOH andere Kationen und vielleicht auch Kieselsäure entfernt hat. Rechnet man nun aus den Sulfataschen die entsprechenden COOH-Mengen und addiert sie zu den durch die KVB erfaßten Carboxylen, so erhält man Gesamtsäurezahlen, welche sich an den einzelnen Baumwollen nur wenig unterscheiden.

Tabelle 8

	Sulfat- asche (Na_2SO_4)	Carboxyl in % ger. aus Na_2SO_4	Carboxyl in % ermittelt mit KVB	Gesamtacidität in % COOH bzw. GZ
Baumwolle I bzw. IV	~ 0,06	~ 0,04	~ 0,04	~ 0,08 347
Baumwolle II bzw. III	~ 0,1	~ 0,06	~ 0,018	~ 0,078 356

Wir sind der Ansicht, daß solche Probleme des Feinbaues des Cellulosemoleküls nur durch eine neben den Aciditätsbestimmungen einhergehende genaue Aschenanalyse einer Lösung nähergebracht werden können.

Die Untersuchungen sollen in der angedeuteten Richtung fortgesetzt werden.

Über die Konfiguration und Konstellation des Aphyllinalkohols und der Oxosparteinalkohole*

Von

F. Galinovsky †, J. Derkoseh, H. Nesvadba, P. Meindl und Kh. Orgler

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 11. Juli 1957)

Durch Aufspaltung der Lactamgruppe im Aphyllin und Oxosparteine wird ein zweifach substituierter Chinolizidinring freigelegt, wobei es sich im Falle des Aphyllins primär um ein cis-Chinolizidin, im Falle des Oxosparteins um ein trans-Chinolizidin handelt. Durch Reduktion der Ester der bei der Aufspaltung gebildeten Säuren mit LiAlH_4 werden die Aminoalkohole erhalten, beim Aphyllin der einheitlich kristallisierte Aphyllinalkohol, beim Oxosparteine der kristalline Oxosparteinalkohol und als Hauptprodukt der flüssige Isooxosparteinalkohol. Die chemischen Eigenschaften und das IR-Spektrum dieser Verbindungen zeigen, daß sowohl im Aphyllin- wie im Oxosparteinalkohol die beiden ursprünglich axialen Substituenten in äquatorialer Stellung vorliegen. Beim Oxosparteinalkohol kann das nur damit erklärt werden, daß der trans-Chinolizidinring in einen cis-Chinolizidinring übergegangen ist. Der flüssige Isooxosparteinalkohol schließlich enthält die beiden Substituenten nicht mehr in cis-, sondern in trans-Stellung. Es ist also wahrscheinlich schon bei der Aufspaltung der Lactamgruppe des Oxosparteins mit Salzsäure eine Umlagerung der Carboxylgruppe eingetreten.

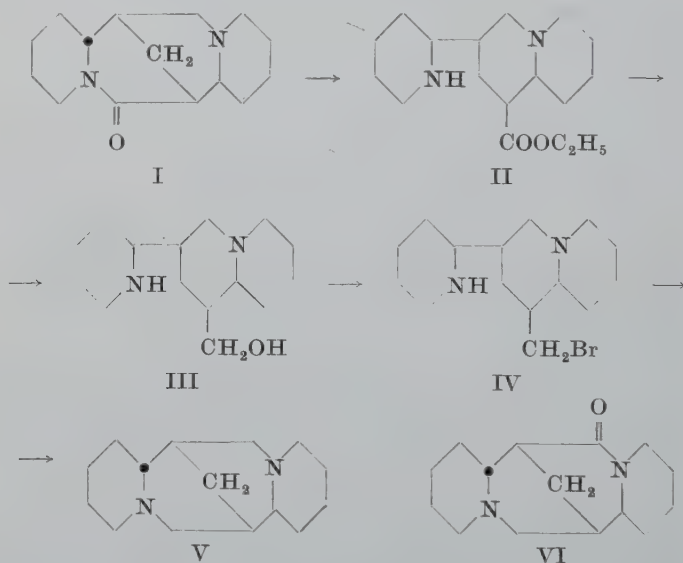
Wie vor einiger Zeit gezeigt wurde¹, ist im Ringsystem des Sparteins ein trans-Chinolizidinring² mit einem cis-Chinolizidin verknüpft. Das

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet.

¹ F. Galinovsky, P. Knoth und W. Fischer, Mh. Chem. **86**, 1014 (1955); dort weitere Literaturangaben.

² Andere Namen für dieses Ringsystem sind Norlupinan und Octahydro-pyridocolin. Da jetzt von den meisten Autoren der Name Chinolizidin bevorzugt wird, soll er auch in dieser Arbeit und später gebraucht werden.

cis-Chinolizidin ist in dieser Form stabil, da auch ein Durchschwingen des Stickstoffatoms des cis-Ringes, sofern es möglich ist, nicht, wie man am Modell³ sehen kann, zur Umlagerung in den trans-Ring (mit zwei Sesselformen) und damit zum α -Isosparteine führen würde. Es war nun von Interesse, Derivate des Sparteins zu untersuchen, die primär einen freigelegten cis-Chinolizidinring enthalten. Die durch Aufspaltung des Aphyllins (I) entstehende Aphyllinsäure, besonders aber der durch Reduktion ihres Esters (II) mit LiAlH_4 gebildete Aphyllinalkohol (III), der schon früher beschrieben wurde⁴, boten sich als leicht zugängliche Verbindungen für eine solche Untersuchung an.

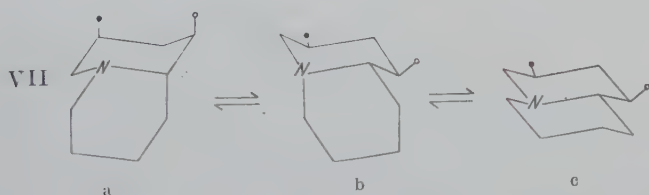


Bei der wie früher erfolgten Darstellung des Aphyllinalkohols wurde dieser wieder kristallisiert und einheitlich in sehr guter Ausbeute erhalten, ein zweiter Aminoalkohol konnte nicht nachgewiesen werden. Die beiden Substituenten, Hydroxymethylgruppe und α -Piperidylrest, befinden sich im Aphyllinalkohol nach wie vor in cis-Stellung, wie die Überführung in Spartein zeigte. Zu diesem Zweck wurde die OH-Gruppe durch Erhitzen mit Bromwasserstoff im Bombenrohr durch Brom er-

³ Wir verwenden neben den *Stuart-Briegleb*-Kalotten Drahtmodelle aus verzinktem Eisendraht nach *H. Bretschneider*, Innsbruck, die durch Drahtspiralen aus dem gleichen Material miteinander verbunden sind und insofern den natürlichen Verhältnissen entsprechen, als sich Konversionen, die mit geringem Energieaufwand ablaufen, wohl, Umlagerungen, bei denen ein größerer Energieaufwand notwendig ist, aber nicht mehr durchführen lassen.

⁴ *F. Galinovsky* und *E. Jarisch*, Mh. Chem. 84, 199 (1953).

etzt; das Bromderivat IV konnte aus der alkalischen Lösung isoliert werden. Erst bei Wasserbadtemperatur trat Ringschluß ein und es wurde eines Spartein erhalten. Für die Frage der Konstellation waren besonders aufschlußreich die IR-Spektren des Aphyllinalkohols und seines N-Acetylderivates (Schmp. 161°) im Bereich zwischen 3000 bis 4000 K. Der Aphyllinalkohol zeigt im festen Zustand eine mittelstarke breite Bande bei 3200 K und eine scharfe, der NH-Gruppe entsprechende Bande bei 3325 K (Abb. 1). Die Verschiebung der OH-Frequenz kann zwanglos mit einer intermolekularen Assoziation erklärt werden. In Chloroformlösung dagegen liegt eine schwache, stark verbreiterte Bande bei 3220 K, über die hier noch keine nähere Aussage gemacht werden soll, und eine scharfe Bande bei 3650 K vor, die einer „freien“ OH-Gruppe zuzuordnen ist. Diese Zuordnung wird durch das IR-Spektrum des N-Acetylaphyllinalkohols gestützt. Dieses zeigt in Lösung nur mehr die OH-Frequenz bei 3660 K. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoffatom des Chinolizidinringes, wie sie im Lupinin gefunden wurde⁵, wo die Hydroxymethylgruppe und die vierte potentielle Bindung des N-Atoms sich in cis-Stellung befinden, liegt nicht vor. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß im Aphyllinalkohol beide Substituenten nicht mehr in axialer Stellung,



wie es in „statu nascendi“ der Fall ist (VII a), sondern in äquatorialer Stellung vorliegen. Es sind dann folgende Konstellationen⁶ möglich: Die Konstellation VII b, die einen cis-Chinolizidinring aufweist und aus VII a durch Konversion beider Ringhälften hervorgegangen ist, ein Umklappen in die energetisch begünstigte Konstellation, wie es auch von Derivaten des cis-Dekalins bekannt ist⁷. Dann VII c mit einem trans-

⁵ A. F. Thomas, H. J. Vipond und L. Marion, *Canad. J. Chem.* **33**, 1290 (1955); siehe auch F. Galinovsky und H. Nesvadba, *Mh. Chem.* **85**, 1300 (1954).

⁶ Die hier und später angegebenen perspektivischen Formeln des Aphyllinalkohols und der Oxosparteinalkohole stellen einen Antipoden dar. Ihre absolute Konfiguration ist wie die der C₁₅-Lupinenalkaloide noch nicht bekannt. Es kommen bekanntlich beide Sparteinantipoden in der Natur vor. Das Aphyllin leitet sich vom (+)-Sparte in ab.

⁷ Siehe W. Klyne, *Progress in Stereochemistry*, S. 41. London: Butterworths Scient. Publ. 1954.

Ring, der durch Durchschwingen des Stickstoffs aus VII a und b entstehen kann. Zwischen den Konstellationen b und c kann nicht ohne weiteres mit Sicherheit entschieden werden. Wahrscheinlicher ist nach allen bisherigen Erfahrungen jedenfalls die Konstellation c, da sie die geringere nichtklassische Spannung aufweist. Auch die chemischen Befunde stimmen mit der äquatorialen Stellung der Substituenten überein. Das Spartein bildet sich aus dem Bromid IV nicht so spontan, wie es bei derartigen unter HBr-Abspaltung verlaufenden Reaktionen der Fall ist, wenn die ringschließenden Teile des Moleküls von Anfang an in geometrisch günstiger Lage zueinander stehen. Auf die Tatsache, daß auch die Aphyllinsäure erst bei höherer Temperatur und weit langsamer den Ringschluß gibt, als bei analogen Reaktionen beobachtet wurde, haben *Bohlmann* und Mitarb. vor kurzem hingewiesen⁸. Sie machten bei der Synthese des d.l-Aphyllinalkohols und des Aphyllins die Annahme, daß ersterer in der Konstellation entsprechend VII c vorliegt und erst beim Ringschluß Umlappen in die energetisch ungünstigere Konstellation a erfolgt.

Es wurde nun auch das Oxosparte (VI) mit Salzsäure hydrolytisch aufgespalten, die Aminosäure verestert und der Ester mit LiAlH_4 reduziert. Die durch Aufspaltung des Oxosparteins entstandenen Verbindungen sind strukturell den analogen Derivaten des Aphyllins gleich, enthalten aber, zumindest in „statu nascendi“, entsprechend dem räumlichen Bau des Sparteins¹ einen trans-Chinolizidinring. Es ist zu bemerken, daß die hydrolytische Spaltung des Oxosparteins weit energischere Bedingungen erfordert als die des Aphyllins. Das kann, wie früher schon beim Dioxosparte (ausgeführt wurde¹, mit der im Vergleich zu der CO-Gruppe des Aphyllins viel stärkeren Abschirmung der Lactamgruppe des Oxosparteins durch die Wasserstoffatome der benachbarten CH_2 - und CH -Gruppen erklärt werden. Es wurden nun bei der Reduktion des Oxosparteinsäureesters zwei Aminoalkohole erhalten und es ist anzunehmen, daß schon bei der Aufspaltung zur Oxosparteinsäure die Carboxylgruppe teilweise eine Umlagerung erleidet, welche der der Lupininsäure in die epi-Lupininsäure⁹ analog ist. Durch Umlösen konnte aus dem Gemisch der Aminoalkohole ein kristallisierter Oxosparteinalkohol vom Schmp. 164° und als Hauptprodukt der flüssige Isooxosparteinalkohol über das bei 212° schmelzende Pikrat rein erhalten werden. Bei der Untersuchung der Konfiguration und Konstellation der beiden Aminoalkohole ergab sich folgendes: Im kristallisierten Oxosparteinalkohol stehen die beiden Substituenten in cis-Stellung, wie die in gleicher Weise wie beim Aphyllinalkohol über das Bromid durchgeführte

⁸ *F. Bohlmann, W. Weise, H. Sander, H.-G. Hanke und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 90, 653 (1957).*

⁹ *C. Schöpf und W. Braun, Ann. Chem. 465, 138 (1928).*

und wieder erst bei Wasserbadtemperatur verlaufende Überführung in spartein zeigte. Daneben wurde in geringer Menge eine zweite, mit spartein im Vak. destillierbare Base erhalten, deren Untersuchung noch

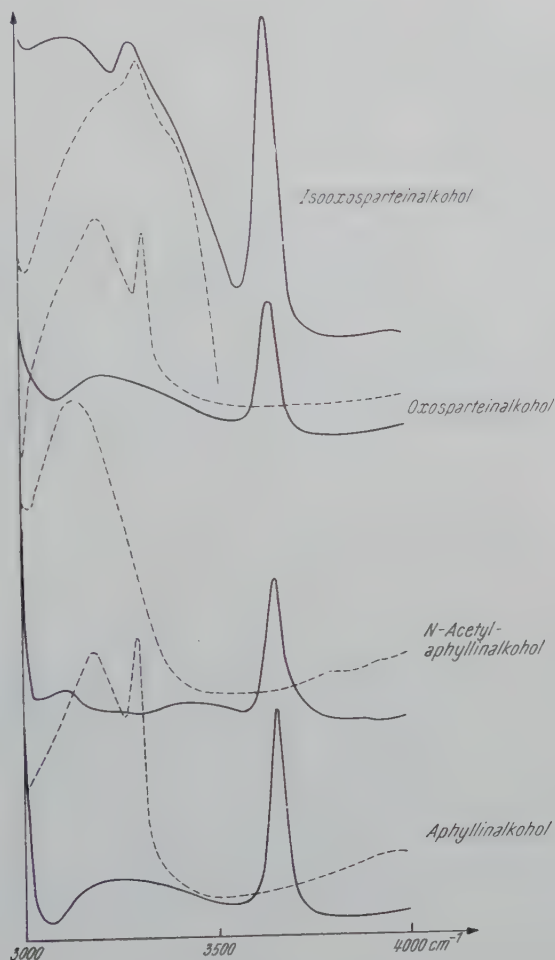
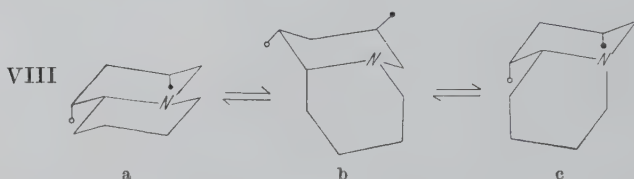


Abb. 1

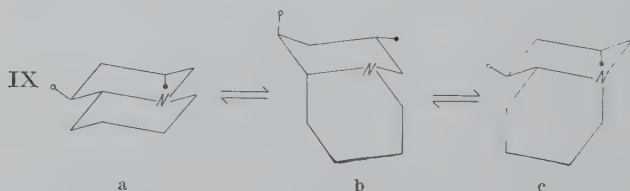
im Gange ist. Das IR-Spektrum des Oxosparteinalkohols (Abb. 1) erwies sich nun im untersuchten Bereich fast völlig gleich dem des Aphyllinalkohols. Eine intramolekulare H-Brücke, wie sie bei Konstellation VIII a möglich ist, liegt also nicht vor und es kann angenommen werden, daß wie im Aphyllinalkohol beide Substituenten äquatorial gebunden sind. Das entspricht der Konstellation b. der einzigen unter den drei möglichen

Konstellationen (VIII a bis c) mit äquatorialen Substituenten¹⁰. Sie enthält bemerkenswerterweise einen cis-Chinolizidinring, der beim Durchschwingen des Stickstoffs aus dem trans-Ring entsteht, wobei



die Substituenten in die energetisch günstigere äquatoriale Lage umklappen. Beim Ringschluß zum Spartein geht b wieder in a über.

Im Isooxosparteinalkohol stehen die beiden Substituenten entsprechend der vor sich gegangenen, vorhin erörterten Umlagerung in trans-Stellung. Eine Überführung in Spartein war erwartungsgemäß daher nicht möglich, es entstanden bei dem wieder über das Bromid durchgeführten Ringschlußversuch nur höhermolekulare Produkte. Von den möglichen Konstellationen IX a bis c kommt nur a in Betracht.



Die Konstellation b fällt weg, weil das IR-Spektrum (Abb. 1) keine intramolekulare H-Brücke anzeigt, c schließlich enthält beide Substituenten in gleicher Stellung wie a, ist aber als cis-Chinolizidin energiereicher als dieses. Es liegt also im Isooxosparteinalkohol entsprechend den Ringen A und B des Sparteins ein trans-Chinolizidinring mit der Hydroxymethylgruppe in äquatorialer Stellung vor, was auf die erwähnte Umlagerung der Carboxylgruppe bei der Hydrolyse des Oxosparteins zurückzuführen ist. Durch diese Ergebnisse erscheinen die Konfiguration und Konstellation beider Oxosparteinalkohole geklärt.

Experimenteller Teil

Aphyllinalkohol

Die Darstellung des Aphyllinalkohols aus dem Aphyllinsäureester sei nochmals beschrieben, da bei Verwendung größerer Mengen etwas bessere Ausbeuten als früher⁴ erzielt wurden. 2,08 g Aphyllinsäureäthylesterhydrat¹¹

¹⁰ Siehe auch Bohlmann und Mitarb., loc. cit.

¹¹ E. Späth, F. Galinovsky und M. Mayer, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 805 (1942).

Schmp. 76°) wurden im Hochvak. destilliert und ergaben 1,96 g wasserfreien Aphyllinsäureester (II). Dieser wurde in 100 ml absol. Äther gelöst und langsam zu einer Lösung von 1 g LiAlH_4 in 80 ml absol. Äther zutropfen gelassen. Nun wurde 6 Stdn. am Rückfluß erhitzt, anschließend mit wenig Wasser und konz. KOH zersetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 1,76 g roher Aphyllinalkohol (III) zurück. Weitere 0,11 g konnten noch mit Äther durch Dauerextraktion gewonnen werden. Der Aminoalkohol wurde aus Aceton-Äther umgelöst. 1,30 g vom Schmp. 153 bis 154° und 0,15 g vom Schmp. 147 bis 148° (insgesamt 86% d. Th.) wurden erhalten. Der Rest konnte auch nach Hochvak.-Destillation nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden.

Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +17.7$ (absol. Äthylalkohol, $c = 9.58$, 0,5-dm-Rohr: $\alpha_{\text{D}} = +0.85$).

N-Acetylaphyllinalkohol: 0,70 g Aphyllinalkohol wurden mit 2 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid versetzt (schwache Erwärmung) und 2 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde im Wasserstrahlvak. entfernt und der Rückstand zur partiellen Verseifung des teilweise entstandenen O,N-Diacetylaphyllinalkohols 2 Stdn. mit 12 ml 2 n alkohol. KOH am Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vak. abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. 0,73 g kristallines Rohprodukt. Umgelöst aus Aceton-Äther: 0,64 g vom Schmp. 160 bis 161° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 69,54, H 10,27, N 9,52.

Gef. C 69,34, H 10,23, N 9,74.

Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -28.92$ (absol. Äthylalkohol, $c = 6.53$, 0,5-dm-Rohr: $\alpha_{\text{D}} = -0.94^{\circ}$).

N-Äthylaphyllinalkohol: 0,33 g LiAlH_4 wurden in 75 ml absol. Äther gelöst und während $1\frac{1}{2}$ Stdn. die Lösung von 0,64 g N-Acetylaphyllinalkohol in 350 ml absol. Äther zutropfen gelassen. Dann wurde 7 Stdn. am Rückfluß gekocht und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein farbloses zähes Öl zurück, das zur Kristallisation gebracht werden konnte. Aus Aceton-Äther: 0,40 g (66% d. Th.) vom Schmp. 108 bis 109° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{ON}_2$. Ber. C 72,80, H 11,50, N 9,99.

Gef. C 72,69, H 11,67, N 10,07.

Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -34.5$ (absol. Äthylalkohol, $c = 10.2$, 0,5-dm-Rohr: $\alpha_{\text{D}} = -1.76^{\circ}$).

Bromierung des Aphyllinalkohols und Ringschluß

Bromierung: 0,5 g Aphyllinalkohol wurden in verd. Bromwasserstoffsäure gelöst und bei 0° HBr-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Das Bombenrohr wurde dann abgeschmolzen und 15 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der Inhalt wurde nun im Vak. eingedampft und der Rückstand im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet. 0,70 g Rohprodukt, das aus absol. Äthanol umgelöst wurde. Der Schmp. des Dihydrobromides lag bei 261 bis 262° (Kofler).

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{Br}_2$. Ber. C 37,76, H 6,13, N 5,87.

Gef. C 38,04, H 6,03, N 5,80.

Ringschluß: 0,40 g Hydrobromid wurden in wenig Wasser gelöst, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und mehrmals rasch ausgeäthert. Der Äther wurde bei 10° im Vak. abgedampft. Es blieb ein farbloses Kristallisat zurück, das das Bromderivat des Aphyllinalkohols darstellte und noch in organischen Lösungsmitteln, nicht aber in Wasser löslich war. Es schmolz bei ungefähr 55° (Ringschluß), die Schmelze begann bei zirka 80° wieder zu kristallisieren. Beim Abdampfen des Äthers am Wasserbad, ebenso beim Erhitzen des Bromproduktes am Wasserbad trat Ringschluß ein und es wurde das bei 250 bis 251° (Vak.-Röhrchen) schmelzende Sparteinmonohydromid erhalten. Daraus wurde in üblicher Weise das Spartein rein erhalten und durch das bei 208° schmelzende Dipikrat identifiziert. Keine Depression mit (+)-Sparteindipikrat.

Aufspaltung des Oxosparteins und Reduktion des Oxosparteinsäureesters

Oxosparteinsäureäthylester: 3,4 g Oxospartein (Schmp. 86°) wurden in 30 ml konz. Salzsäure gelöst und im Bombenrohr 30 Stdn. auf 170 bis 180° erhitzt. Der bräunlich gefärbte Inhalt wurde nun mit Wasser herausgespült und am Wasserbad, zum Schluß im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und das nicht aufgespaltene Oxospartein mit Äther erschöpfend extrahiert. Die mit Salzsäure eben angesäuerte Extraktionslösung wurde wieder im Vak. zur Trockene verdampft, der Salzurückstand dreimal mit je 80 ml heißem absol. Äthanol digeriert und abfiltriert. Nach dem Eindampfen der alkohol. Lösung blieben 3,9 g Oxosparteinsäurehydrochlorid zurück, die sofort verestert wurden. Dazu wurde das völlig trockene Hydrochlorid in 20 ml absol. Äthanol gelöst und in üblicher Weise durch Einleiten von HCl am Wasserbad verestert. Die Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther überschichtet, mit 25 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und mehrmals mit genügend Äther ausgeschüttelt. Als Ätherrückstände wurden 3,15 g eines schwach gefärbten Öles erhalten, das bei 0,02 Torr bei 135 bis 140° (Luftbad) überging. Ausbeute 3,0 g, das sind 80% d. Th. bezogen auf Oxospartein. Der Ester erwies sich beim Versuch der Darstellung von Derivaten als offensichtlich nicht einheitlich (ein kristallis. Pikrat vom Zersp. 278 bis 280°, das richtige Analysenwerte gab, konnte aber erhalten werden). Es wurde auf eine Trennung verzichtet und das Estergemisch reduziert.

Reduktion: 2,85 g Ester, in 100 ml absol. Äther gelöst, wurden langsam zu einer Lösung von 2 g LiAlH_4 in 150 ml absol. Äther zugetropft und noch 7 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nun wurde mit wenig Wasser zersetzt, bis sich der Niederschlag zusammenballte, die Ätherlösung abgegossen und noch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand betrug 2,70 g und kristallisierte teilweise. Bei der Destillation bei 0,02 Torr gingen bei 110 bis 120° ein Vorlauf und bei 130 bis 140° Luftbadtemperatur das Gemisch der beiden Aminoalkohole (0,24 g) über. Es hatte, wie die Drehung zeigte, bei verschiedenen Darstellungen eine etwas variable Zusammensetzung und bestand im Durchschnitt aus 30 bis 40% Oxosparteinalkohol und 60 bis 70% Isooxosparteinalkohol.

Oxosparteinalkohol

Durch Lösen von 2,4 g Aminoalkoholgemisch in Aceton und Versetzen mit Äther wurden in langsamer Kristallisation 0,9 g unreiner Oxosparteinal-

kohol erhalten, der nach mehrmaligem weiterem Umlösen aus Aceton bei 163 bis 164° schmolz.

$C_{15}H_{28}ON_2$. Ber. C 71,38, H 11,18. Gef. C 71,09, H 11,05.

Drehung: $[\alpha]_D^{18} = -7,46^\circ$ (absol. Äthylalkohol, $c = 5,90$, 0,5-dm-Rohr: $[\alpha]_D = -0,22^\circ$).

Bromierung und Ringschluß: 0,1 g reinster Oxosparteinalkohol wurden mit 4 ml bei 0° gesättigter wäbr. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der Rohrinhalt wurde dann im Vak. eingedampft, der Rückstand über KOH vom restlichen HBr befreit, mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit K_2CO_3 getrocknet und hinterließ nach dem Abdampfen bei tiefer Temp. im Vak. ein teilweise kristallisiertes Bromprodukt, das sich noch in Äther löste, beim Erhitzen am Wasserbad (10 Min.) aber in kristallisiertes, in Äther unlösliches Hydrobromid umandelte. Die daraus in üblicher Weise in Freiheit gesetzte Base war zum großen Teil fest. Dieser in Äther schwerlösliche Anteil ging beim Versuch der Destillation im Hochvak. bis 200° nicht über und stellte allem Anschein nach ein durch intermolekulare Reaktion entstandenes höhermolekulares Produkt dar. Der in Äther leichtlösliche Basenanteil (0,06 g) destillierte bei 0,04 Torr bei 100 bis 130° (Luftbad). Da sich bei der Pikratfällung zeigte, daß die Base nicht einheitlich war, wurde das Gemisch papierchromatographisch nach der früher beschriebenen Rundfiltermethode¹² getrennt und eindeutig Spartein neben geringen Mengen einer zweiten Base nachgewiesen.

Isooxosparteinalkohol

Die Mutterlaugen vom Oxosparteinalkohol wurden vereinigt und die Verbindung daraus über das Dipikrat abgetrennt. Ein Versuch zur Trennung der beiden Alkohole durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 scheiterte, was damit zu erklären ist, daß sich in beiden Verbindungen die Hydroxymethylgruppe in äquatorialer Stellung befindet. Die Base wurde in Äthylalkohol. Lösung mit der berechneten Menge Pikrinsäure gefällt und das nach einiger Zeit auskristallisierende Dipikrat mehrmals aus Aceton umgelöst. Schmp. 212 bis 213° u. Zers.

$C_{15}H_{28}ON_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 45,63, H 4,82, Ber. N 15,77.
Gef. C 45,42, H 4,83, Gef. N 15,50.

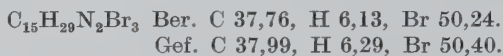
Das Pikrat wurde mit Salzsäure verrieben, die Pikrinsäure mit Äther extrahiert und aus der stark alkalischen Lösung dann der Isooxosparteinalkohol mit Äther erschöpfend ausgezogen. Er stellte eine viskose, farblose Flüssigkeit dar, die im Kugelrohr bei 0,02 Torr und 130 bis 140° destillierte.

Drehung: $[\alpha]_D^{18} = +20,6^\circ$ (absol. Äthylalkohol, $c = 3,88$, 0,5-dm-Rohr: $[\alpha]_D = +0,40^\circ$).

Bromierung und Ringschlußversuch: 0,12 g Isooxosparteinalkohol wurden mit 4 ml bei 0° gesättigter HBr im Rohr 12 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der Rohrinhalt wurde dann im Vak. eingedampft und der Rückstand im Exsikkator über KOH getrocknet. Die schwach bräunlich gefärbte,

¹² M. Wiewiorowski, F. Galinovsky und M. D. Bratek, *Mh. Chem.* 88, 663 (1957); dort weitere Literaturangaben.

kristallisierte Verbindung wurde aus absol. Äthylalkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle umgelöst. 0,16 g Bromid-hydrobromid vom Schmp. 174 bis 176°.



Das Hydrobromid wurde in wenig Wasser gelöst, mit konz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Auch nach dem Abdampfen des Äthers am Wasserbad war der Rückstand zum größten Teil noch in Äther löslich. Nach 1stünd. Erhitzen am Wasserbad wurde alkalisch gemacht und mit Äther und Chloroform ausgezogen. Die Rückstände nach dem Abdampfen der Lösungsmittel gingen bei der Destillation im Hochvak. nur zum geringen Teil unter 200° über, der Hauptteil blieb als glasige Masse zurück. Spartein wurde nicht erhalten.

Die IR-Aufnahmen wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer 21 mit NaCl-Optik ausgeführt.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Über die Amino-peptidaseaktivität des Schwangerenserums und ihre Beziehung zu dessen Vermögen, Oxytocin zu inaktivieren*

Von
H. Tuppy und H. Nesvadba

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 5 Abbildungen

(Eingegangen am 30. September 1957)

Einige chromogene Amino-peptidasubstrate, β -Naphthylamide von α -Aminosäuren, werden durch Schwangerenserum schneller gespalten als durch Serum nichtschwangerer Frauen. Besonders stark erhöht ist während der Gravidität der Spiegel eines Enzyms, welches L-Cystin-di- β -naphthylamid hydrolysiert und mit Hilfe dieses Substrats quantitativ bestimmt werden kann. Es wird diskutiert, ob dieses Enzym mit dem Oxytocin inaktivierenden Prinzip des Schwangerenserums identisch ist.

Das Serum schwangerer Frauen ist imstande, das Hypophysenhinterlappenhormon Oxytocin rasch zu inaktivieren^{1, 2, 3, 4}; die Seren von Männern und nichtschwangeren Frauen hingegen zerstören Oxytocin nur sehr langsam. Die Konzentration des als Oxytocinase bezeichneten inaktivierenden Prinzips im Serum nimmt während der Gravidität ständig zu und erreicht ihren Höhepunkt zur Zeit des Einsetzens der Wehen^{3, 5, 6}. Der Oxytocinasespiegel des Kreißendenserums übersteigt den des Serums der nichtschwangeren Frau um etwa das Tausendfache^{5, 6}. Die Ermittlung des Serum-Oxytocinasespiegels ist sowohl zur Schwangerschaftsdiagnose als auch zur Feststellung des Alters der Frucht empfohlen

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely, unserem verehrten Lehrer und Institutsvorstand, zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

¹ K. Fekete, Endokrinol. 7, 1 (1930); 10, 16 (1932).

² E. Werle und G. Effkemann, Arch. Gynäkol. 171, 286 (1941).

³ E. Werle, A. Hevelke und K. Buthmann, Biochem. Z. 309, 270 (1941).

⁴ E. Werle, K. Semm und R. Enzenbach, Arch. Gynäkol. 177, 211 (1950).

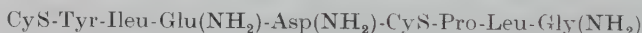
⁵ E. W. Page, Amer. J. Obstet. Gynecol. 52, 1014 (1946).

⁶ E. W. Page, Science 105, 292 (1947).

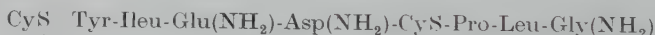
worden^{5, 6, 7, 8}. Sie erfolgte bisher immer derart, daß die Aktivitätseinbuße, die Oxytocin bei Inkubation mit dem Serum erleidet, mit Hilfe des isolierten Ratten- oder Meerschweinchenuterus bestimmt wurde.

Die chemische Struktur des Oxytocins ist bekannt^{9, 10}, nicht jedoch die Art seiner Inaktivierung durch die Oxytocinase. In der vorliegenden Arbeit werden Versuche beschrieben, deren Ergebnisse die Vermutung nahelegen, daß das inaktivierende Agens ein proteolytisches Ferment mit der Spezifität einer Aminopeptidase ist.

In einem informativen Experiment wurde Oxytocin mit dialysiertem Schwangerenserum inkubiert, bis seine hormonelle Wirksamkeit fast vollkommen zerstört war. Die Inkubationsmischung wurde mit Trichloressigsäure enteiweißt. Die in Lösung verbliebenen Produkte wurden mit Perameisensäure behandelt und hierauf papierchromatographisch untersucht; unter ihnen befand sich in beträchtlicher Menge freie Cysteinsäure (CySO_3H) neben geringeren Mengen anderer freier Aminosäuren und einem Polypeptid, welches alle Aminosäurebausteine des oxydierten Oxytocins (CySO_3H , Asp, Glu, Gly, Tyr, Pro und Leu/Ileu) enthielt. Als eine mögliche Deutung der Entstehung der freien CySO_3H kam in Betracht, daß im Oxytocinmolekül



durch das inaktivierende Prinzip jene Peptidbindung angegriffen worden ist, welche dessen amino-endständigen Halbcystinrest (CyS) mit dem ihm benachbarten Tyrosinrest (Tyr) verknüpft, und daß die Perameisensäureoxydation das primäre Spaltprodukt



in CySO_3H und Tyr-Ileu-Glu(NH_2)-Asp(NH_2)- $\text{CySO}_3\text{H-Pro-Leu-Gly(NH}_2\text{)}$ verwandelt hat.

Wenn die Annahme zutrifft, daß die Oxytocinase den amino-endständigen Aminosäurerest in Oxytocin abspaltet, besitzt sie die Wirkungsweise einer Aminopeptidase; man sollte demnach erwarten, daß der enzymchemisch ermittelte Aminopeptidasespiegel im Serum von Schwangeren gegenüber jenem in Normalseren stark erhöht ist. Zur Prüfung dieser Annahme wurde die Aminopeptidaseaktivität in den Seren einiger schwangerer und nichtschwangerer Frauen ermittelt, wobei jeweils drei erprobte chromogene Aminopeptidasesubstrate, die β -Naphthylamide des Glycins¹¹, DL-Alanins¹¹ und L-Leucins^{12, 13}, zur Verwendung kamen.

⁷ E. Werle und K. Semm, Arch. Gynäkol. **187**, 106 (1955).

⁸ K. Semm, Klin. Wschr. **33**, 817 (1955).

⁹ V. du Vigneaud, C. Ressler und S. Trippett, J. Biol. Chem. **205**, 949 (1953).

¹⁰ H. Tuppy und H. Michl, Mh. Chem. **84**, 1011 (1953).

¹¹ G. Gomori, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **87**, 559 (1954).

¹² J. E. Folk und M. S. Burstone, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **89**, 473 (1955).

¹³ M. N. Green, K.-C. Tsou, R. Bressler und A. M. Seligman, Arch. Biochem. Biophysics **57**, 458 (1955).

Die Bestimmung des bei der Spaltung dieser Substrate freiwerdenden β -Naphthylamins erfolgte nach Green, Tsou, Bressler und Seligman¹³ mit Hilfe einer modifizierten Bratton-Marshall-Methode¹⁴. Das

Amin wird in saurer Lösung diazotiert und das Naphthyl-diazoniumsalz mit N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin zu einem blavioletten Farbstoff gekuppelt, der sich kolorimetrisch bestimmen läßt. Die Anwendung dieser Methode ergab anfänglich nicht reproduzierbare und bisweilen stark erniedrigte Meßwerte; nach langem Suchen wurde eine Fehlerquelle in einer beträchtlichen Lichtempfindlichkeit des Naphthyl-diazoniumsalzes gefunden; Diazotierung und Kupplung müssen unter Ausschluß direkter Sonnenstrahlung oder stärkeren diffusen Tageslichtes erfolgen. Auch eine Adsorption des Diazofarbstoffes an den Wandungen der Glasgefäße und der bei der kolorimetrischen Messung verwendeten Küvetten kann fehlerhafte Resultate verursachen; sie wird dadurch ausgeschlossen, daß man die

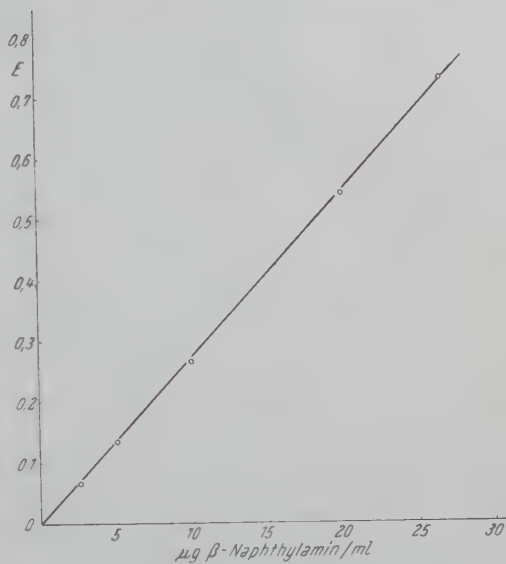


Abb. 1. Eichkurve für die kolorimetrische Aminopeptidasebestimmung

der bei der kolorimetrischen Messung verwendeten Küvetten kann fehlerhafte Resultate verursachen; sie wird dadurch ausgeschlossen, daß man die

Tabelle 1. Spaltung verschiedener Aminosäure- β -naphthylamide durch die Seren schwangerer und nichtschwangerer Frauen. Die enzymatische Aktivität der Seren wurde bei pH 7,4 bestimmt und ist in mg β -Naphthylamin/100 ml Serum/1 Std. angegeben¹³

Seren		Substrate: β -Naphthylamide von					
		Glycin	DL-Alanin	L-Leucin	L-Cystin	L-Cystein	DL-Methionin
Schwangere im 10. Lunarmonat	S 43	16,25	79,2	47,2	6,05	0,60	2,75
	S 44	19,03	81,2	49,6	5,80	0,70	3,20
	S 45	16,40	77,6	50,4	5,05	0,58	2,95
	Mittel (M_1)	17,23	79,3	49,1	5,63	0,63	2,97
Nichtschwangere	S 71	13,7	44,8	15,2	0,50	0,58	3,6
	S 72	7,35	26,1	12,8	0,40	0,56	2,5
	S 73	5,85	25,6	13,6	0,40	0,40	2,25
	Mittel (M_2)	8,97	32,2	13,9	0,43	0,51	2,8
M_1/M_2		1,9	2,5	3,5	13,1	1,2	1,1

¹⁴ A. C. Bratton und E. K. Marshall, J. Biol. Chem. 128, 537 (1939).

Bildung und Messung des Farbstoffes nicht in wäßriger Lösung, sondern in verdünntem Aceton vornimmt.

Es zeigte sich, daß durch Seren von Schwangeren im 10. Lunarmonat Glycin- β -naphthylamid im Durchschnitt 1,9mal, DL-Alanin- und L-Leucin- β -naphthylamid 2,5- bzw. 3,5mal so rasch gespalten wurden als durch Normalseren (Tabelle 1). Green et al.¹³ hatten beobachtet,

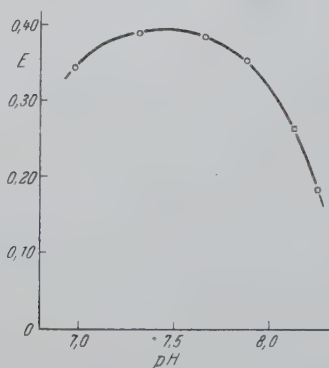


Abb. 2 (oben). pH-Abhängigkeit der Spaltung des L-Cystin-di- β -naphthylamids durch Schwangerenserum

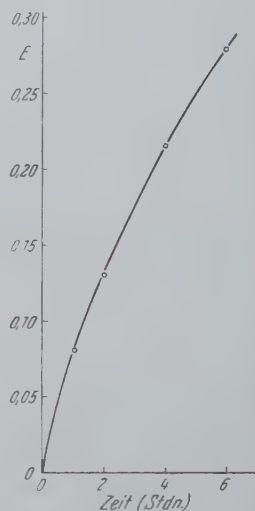


Abb. 3 (rechts). Abhängigkeit der Spaltung des L-Cystin-di- β -naphthylamids durch Schwangerenserum von der Inkubationsdauer. pH 7,8

daß Schwangerenserum gegenüber L-Leucin- β -naphthylamid als Substrat eine durchschnittlich 1,8mal höhere enzymatische Aktivität zeigen als andere Seren.

Die Aminopeptidaseaktivität des Serums ist also während der Gravidität in signifikanter Weise erhöht, aber bei weitem nicht so sehr wie der Oxytocinasespiegel. Auffallend war jedoch der Befund, daß die Verwendung verschiedener Enzymsubstrate eine verschieden starke Vermehrung der Aktivität ergab; er deutete darauf hin, daß im Serum nicht nur eine einzige Aminopeptidase vorkommt, sondern zwei oder mehrere Enzyme mit unterschiedlicher Substratspezifität. Denn wäre für die Spaltung der drei Substrate sowohl im Normal- als auch im Schwangerenserum ein und dasselbe Prinzip verantwortlich (ein einziges Enzym also mit großer Wirkungsbreite, wie z. B. die von E. L. Smith eingehend untersuchte „Leucin-Amino-peptidase“^{15, 16}), so sollte die Erhöhung der Aktivität während der Gravidität alle Substrate in gleichem Maße betreffen.

¹⁵ E. L. Smith, *Advanc. Enzymol.* **12**, 191 (1951).

¹⁶ E. L. Smith und D. H. Spackman, *J. Biol. Chem.* **212**, 271 (1955).

Man konnte infolgedessen auch an die Möglichkeit denken, daß im Serum während der Schwangerschaft eine Aminopeptidase vermehrt vorkommt, welche in spezifischerer Weise Substrate von der Art des Oxytocins angreift. Da Oxytocin durch einen N-terminalen Halbcystinrest ausgezeichnet ist, war es naheliegend, chromogene Aminopeptidase-substrate zu synthetisieren, welche ebenso wie das Polypeptidhormon N-terminale Halbcystinreste enthalten. Das einfachste, L-Cystin-di- β -naphthylamid, wurde (auf drei verschiedenen Wegen) dargestellt. Seine

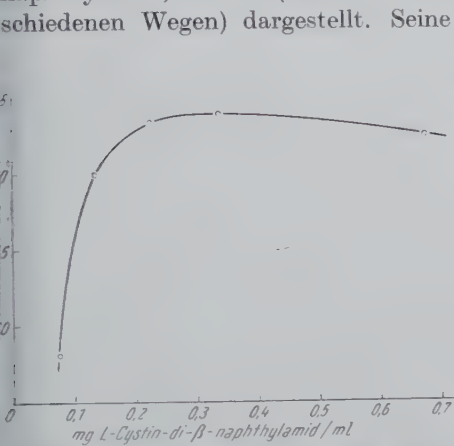


Abb. 4. Einfluß der Konzentration des Substrats (L-Cystin-di- β -naphthylamid) auf die Geschwindigkeit seiner Spaltung durch Schwangerenserum. 4 Stdn. Inkubation, 37°, pH 7,8

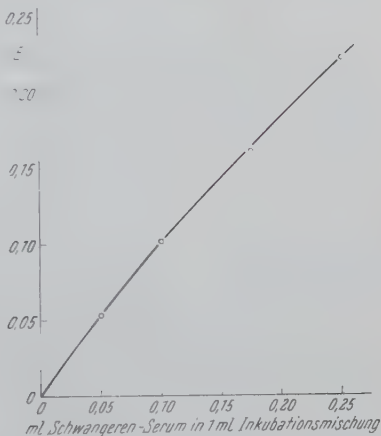


Abb. 5. Einfluß der Enzymkonzentration (Serummenge) auf die Geschwindigkeit der Spaltung des Substrats (L-Cystin-di- β -naphthylamid). 4 Stdn. Inkubation bei pH 8,2 und 37°

Spaltung durch Schwangerenserum erfolgt, wie Tabelle 1 zeigt, bedeutend (durchschnittlich 13,1mal) schneller als durch Normalserum. Es ist bemerkenswert, daß hingegen die β -Naphthylamide der anderen zwei natürlich vorkommenden schwefelhaltigen Aminosäuren, des Cysteins und des Methionins, durch das Serum von Schwangeren kaum stärker als durch das von Nichtschwangeren gespalten werden. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde die enzymatische Hydrolyse des Cystin-di- β -naphthylamids näher untersucht.

Die Enzymreaktion geht optimal zwischen pH 7,2 und 7,7 vor sich (Abb. 2). Interessant und wichtig ist jedoch, daß mit steigendem pH die Geschwindigkeit der Spaltung des Cystin-di- β -naphthylamids durch Schwangerenserum langsamer absinkt als die der Spaltung durch Nichtschwangerenserum; so kommt es, daß der Quotient der Aktivitäten von Schwangeren- und Normalserum, der bei pH 7,4 als 13,1 bestimmt worden ist (Tabelle 1), bei pH 7,8 etwa 23 beträgt. Die Hydrolysegeschwindigkeit nimmt bei längerdauernder Inkubation etwas ab (Abb. 3).

Die Substratkonzentration hat auf die enzymatische Reaktion keinen nennenswerten Einfluß, sofern sie 250 $\mu\text{g/ml}$ übersteigt (Abb. 4). Auch bei hoher Substratkonzentration (675 $\mu\text{g/ml}$) ist die Geschwindigkeit der Substratspaltung der Enzymkonzentration im Ansatz nicht streng proportional (Abb. 5); ein Grund für die Abweichung von der Proportionalität kann eine zu geringe Löslichkeit des Substrats im neutralen und alkalischen pH-Bereich sein, die dazu führen mag, daß die effektive Substratkonzentration in den Inkubationsansätzen die zur Sättigung des Enzyms erforderliche Höhe nicht erreicht.

Einige anorganische Ionen und organische Substanzen wurden auf ihre Fähigkeit geprüft, die Spaltung des Cystin-di- β -naphthylamids durch Schwangerenserum zu beeinflussen (alle in einer Konzentration von 0,001 m). Co^{++} war ohne Einfluß, Zn^{++} und Mn^{++} hemmten 40% bzw. 30%. Ca^{++} erwies sich als wirkungslos. Komplexon rief eine 40%ige Hemmung hervor, während Oxalat ohne Einfluß blieb. Cyanid, Ascorbinsäure und Cystein hemmten je 30%. N-Äthylmaleinimid hatte keinen Effekt.

Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß die Oxytocinase, den Angaben von Werle und Semm¹⁷ zufolge, ebenso wie das von uns bearbeitete Enzym durch Metallchelatbildner wie Komplexon gehemmt wird. Andererseits berichten Werle, Hevelke und Buthmann³, daß die Oxytocinase weder durch Cyanid noch durch Mangan gehemmt werde, während diese Ionen die Hydrolyse des Cystin-di- β -naphthylamids herabsetzen.

Gegen die Annahme, daß Oxytocin und Cystin-di- β -naphthylamid Substrate des gleichen Enzyms sind, scheint jedoch vor allem auch zu sprechen, daß die Inaktivierung des Polypeptidhormons durch Kreißenderserum 1000mal schneller als durch Nichtschwangerenserum⁵, die Spaltung des chromogenen Substrats hingegen nur 13mal (bei pH 7,4) oder 23mal schneller (bei pH 7,8) erfolgt. Diese Diskrepanz schließt jedoch eine Identität der beteiligten Enzyme nicht schlechthin aus. Sie könnte z. B. dadurch zustande kommen, daß Cystin-di- β -naphthylamid außer von der Oxytocinase auch in geringem Maße von einer anderen Amino-peptidase angegriffen wird, welche in Nichtschwangerenserum vorhanden und deren Konzentration während der Gravidität nicht beträchtlich erhöht ist; unter dieser Voraussetzung würde das chromogene Substrat durch Normalserum schneller hydrolysiert, als auf Grund des äußerst niedrigen Oxytocinasegehaltes zu erwarten wäre, und das Verhältnis der enzymatischen Wirksamkeit von Schwangeren- und Nichtschwangerenserum wäre infolgedessen niedriger als erwartet. Es sind derzeit weitere Versuche im Gange, die zu einer Klärung dieser Fragen beitragen sollen.

¹⁷ E. Werle und K. Semm, Arch. Gynäkol. 187, 449 (1956).

Der Befund, daß während der Schwangerschaft im Serum in beträchtlich vermehrter Menge ein Enzym anzutreffen ist, dessen Aktivität sich auf chemischem Wege ohne große Mühe quantitativ bestimmen läßt, hat medizinisches Interesse. — ob es sich nun bei dem Enzym um die Oxytocinase selbst handelt oder nicht. Das Auftreten und die Eigenschaften des Enzyms werden auch unter dem medizinischen Blickwinkel weiter bearbeitet.

Experimenteller Teil

I. Synthese der chromogenen Amino-peptidasesubstrate

Glycin- und DL-Alanin- β -naphthylamid wurden nach den Angaben von *Tomori*¹¹ aus Chloracetyl- bzw. α -Brompropionyl- β -naphthylamin¹⁸ durch Umsetzung mit NH_3 in wäbr. Methanol dargestellt.

L-Leucin- β -naphthylamid

Carbobenzoxy-L-leucin- β -naphthylamid. 2,75 g Carbobenzoxy-L-leucin (ölig)¹⁹ wurden in 4 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) mit 1,4 ml Triäthylamin versetzt und bei -5° mit 1,12 g Chlorkohlensäureäthylester zur Reaktion gebracht. Nach 10 Min. Stehen wurden zur gallertig erstarrten Masse 1,55 g β -Naphthylamin, in 3 ml THF gelöst, zugesetzt. Die festwerdende Reaktionsmischung blieb über Nacht bei Zimmertemp. stehen, wurde hierauf in 50 ml Essigester aufgenommen und in dieser Lösung mit Wasser, 0,1 n HCl, Wasser und NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen wurde das Carbobenzoxy-L-leucin- β -naphthylamid durch Abdampfen des Essigesters in Form seines von *Green et al.*¹³ beschriebenen Hemihydrats erhalten: weiße Nadeln vom Schmp. 127 bis 129°; Ausbeute 1,7 g (41% d. Th.).

L-Leucin- β -naphthylamid. Die Abspaltung des Carbobenzoxyrestes erfolgte nach der Methode von *Ben-Ishai* und *Berger*²⁰. 1,23 g Carbobenzoxyverbindung wurden mit 5 ml HBr-Eisessig (38%ig) versetzt. Nach 1stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde durch Zusatz von 100 ml absol. Äther das Hydrobromid des Leucin- β -naphthylamids in öliger Form ausgefällt und nach Abgießen des Äthers in Wasser gelöst. Bei Zusatz von verd. Ammoniak fiel das freie Leucin- β -naphthylamid in krist. Form aus. Nach Lösen in verd. Essigsäure, Behandlung der warmen Lösung mit Tierkohle, Füllen mit NH_3 , Waschen des Naphthylamids mit Wasser und Trocknen über P_2O_5 betrug sein Schmp. 123 bis 125°. Ausbeute 0,72 g (90% d. Th.). Vor der Analyse wurde 3 Stdn. im Hochvak. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 74,96, H 7,85. Gef. C 74,70, H 7,91.

Bei Sättigung seiner Lösung in Methanol-Äther (1:1) mit trock. HCl-Gas krist. das L-Leucin- β -naphthylamid-Hydrochlorid in Nadeln vom Schmp. 239 bis 241° aus.

¹⁸ A. *Tigerstedt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2919 (1892).

¹⁹ M. *Bergmann*, L. *Zervas* und J. S. *Fruton*, J. Biol. Chem. **115**, 593 (1936).

²⁰ D. *Ben-Ishai* und A. *Berger*, J. Org. Chem. **17**, 1564 (1952).

L-Cystin-di- β -naphthylamid

Di-carbobenzoxy-L-cystin-di- β -naphthylamid. Methode A²¹. Zu einer Lösung von 1,60 g Di-carbobenzoxy-L-cystin²² und 0,90 ml Triäthylamin in 3,5 ml absol. THF wurden tropfenweise bei -5° unter Schütteln 0,63 g Chlorkohlensäureäthylester zugefügt. Die entstandene Suspension blieb 10 Min. bei -5° stehen und erhielt dann portionenweise einen Zusatz von 1,05 g β -Naphthylamin, gelöst in 3 ml absol. THF. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurde die gallertige Masse in 20 ml Essigester suspendiert, die Suspension mit Wasser, 0,1 n HCl, wieder mit Wasser und zuletzt mit 1%iger NaHCO₃ gewaschen. Das durch Absaugen, Waschen und Trocknen erhaltene Rohprodukt (0,94 g) hatte einen Schmp. von 208 bis 210° (Zers.). Seine Reinigung erfolgte durch Lösen in heißem Pyridin und tropfenweisen Zusatz von Methanol. Das gallertig ausfallende Di-carbobenzoxy-cystin-di- β -naphthylamid wurde mit Äther gründlich gewaschen. Ausbeute 0,91 g; Schmp. 225 bis 227°. Auch nachdem es 2 Stdn. bei 80° im Hochvak. getrocknet worden war, lag es anscheinend noch als Monohydrat vor.

C₄₂H₃₈N₄O₆S₂ · H₂O. Ber. C 64,95, H 5,19. Gef. C 65,08, H 4,96.

Aus der rötlich gefärbten Essigesterlösung konnten durch Eindampfen des Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstandes in Methanol weitere 0,22 g derselben Substanz erhalten werden. Ausbeute insgesamt 47% d. Th.

In manchen Ansätzen wurde das Di-carbobenzoxy-L-cystin-di- β -naphthylamid auch in seiner wasserfreien Form (Schmp. 255 bis 257°) erhalten. (Analyse bei Methode B angegeben.)

*Methode B*²³. 0,80 g Di-carbobenzoxy-L-cystin und 0,53 g β -Naphthylamin wurden in 3,5 ml THF gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,55 g Di-cyclohexyl-carbodiimid in 1 ml THF versetzt. Unter Selbst-erwärmung schieden sich Dicyclohexyl-harnstoff und Dicarbobenzoxy-L-cystin-di- β -naphthylamid ab. Nach Stehen über Nacht und Zugabe von Essigester wurden die auskristallisierten Reaktionsprodukte abgesaugt. Ihre Trennung gelang durch 3maliges Auskochen der Mischung mit siedendem Äthanol. Der Harnstoff ging dabei in Lösung; das Naphthylamid blieb zurück, wurde mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,91 g (76% d. Th.); Schmp. 258 bis 260° (Zers.).

C₄₂H₃₈N₄O₆S₂. Ber. C 66,46, H 5,04. Gef. C 66,51, H 5,26.

*Methode C*²⁴. Zu einer Lösung von 2,0 g Di-carbobenzoxy-L-cystin in 5 ml absol. THF wurden 0,80 g Triäthylamin zugefügt und dann bei -5° unter Rühren 0,95 g Isovalerylchlorid zutropft. Nach 3stünd. Stehen bei 0° folgte die Zugabe von 1,13 g β -Naphthylamin in 3 ml absol. THF. Die Reaktionsmischung stand über Nacht bei Zimmertemp., wurde dann mit Essigester aufgenommen und in der bei Methode A beschriebenen Weise auf Di-carbobenzoxy-cystin-di- β -naphthylamid aufgearbeitet. Ausbeute 1,76 g (67% d. Th.); Schmp. 248 bis 250° (Zers.).

L-Cystin-di- β -naphthylamid. Zur Abspaltung der Carbobenzoxyreste wurden 2,33 g der nach einer der drei Methoden dargestellten und feingepulverten Carbobenzoxyverbindung in 15 ml HBr-Eisessig suspendiert.

²¹ R. A. Boissonas, Helv. Chim. Acta **34**, 874 (1951).

²² M. Bergmann und L. Zervas, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

²³ J. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1067 (1955).

²⁴ J. R. Vaughan und R. L. Osato, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5553 (1951).

Die sogleich einsetzende Gasentwicklung war nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. beendet und klare Lösung eingetreten. Zugabe von 100 ml Äther bewirkte Fällung des L-Cystin-di- β -naphthylamid-hydrobromids in krist. Form. Es wurde mit Äther gewaschen und in 30 ml 50%igem wäbr. Äthanol gelöst. Bei tropfenweisem Zusatz verd. Ammoniaks bis zu pH 4 fiel ein Teil des freien Naphthylamids aus, ging jedoch bei Erhitzen wieder in Lösung, mit Ausnahme einer harzigen Verunreinigung, von der die Lösung abgegossen wurde. Nunmehr fortgesetzte Zugabe von Ammoniak (bis pH 8) fällte das Dinaphthylamid vollständig aus. Es wurde zur weiteren Reinigung in verd. Essigsäure gelöst, mit Tierkohle behandelt und nach deren Abfiltrieren wieder mit NH_3 ausgefällt. Abgesaugt, mit verd. Methanol gewaschen und bei 100° im Vak. über P_2O_5 getrocknet, schmolz das weiße Pulver bei 167 bis 169° . Ausbeute 1,18 g (78% d. Th.). Es ist in Wasser und Methanol kaum löslich, wohl aber in THF.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Ber. C 63,64, H 5,34, S 13,07.

Gef. C 63,05, H 5,35, S 13,00.

L-Cystein- β -naphthylamid

0,30 g Cystin-di- β -naphthylamid wurden in 75 ml 2,5%iger Schwefelsäure 3 Stdn. lang mit 0,8 g Zinkstaub (p. a.) geschüttelt²⁵. Nach Abfiltrieren des überschüssigen Zinkstaubes und Nachwaschen mit wenig Wasser wurde aus dem Filtrat durch Zugabe frisch bereiteten Kupferoxyduls ein violett-blau gefärbter Kupferkomplex des Cystein-naphthylamids ausgefällt. Die Suspension blieb über Nacht im Eiskasten. Nach Zusatz von 1 ml Eisessig wurde der Niederschlag abzentrifugiert und in der Zentrifuge 4mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die Zersetzung der Kupferverbindung erfolgte in wäbr. Suspension (80 ccm) in der Siedehitze durch Einleiten von H_2S . Das Cu_2S wurde abfiltriert und mit H_2S -haltigem Wasser gründlich gewaschen. Aus dem warmem Filtrat (40°) wurde der gelöste H_2S durch Einleiten von Stickstoff vertrieben und das Cystein-naphthylamid durch Zusatz von 0,1 n NH_3 ausgefällt. Ausbeute 0,25 g (83% d. Th.). Schmp. (in einer mit N_2 gefüllten Kapillare bestimmt) 130 bis 132° . Vor der Analyse wurde 2 Stdn. bei 70° im Hochvak. getrocknet.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 63,38, H 5,73. Gef. C 63,43, H 5,43.

Die Umwandlung in sein *Hydrochlorid* erfolgte durch Lösen von 0,1 g Cystein- β -naphthylamid in 2 ml absol. Methanol, Zusatz von 4 ml absol. Äther und Einleiten trock. HCl-Gases. Die Lösung wurde im Vak. bei Zimmertemp. eingedampft, der krist. Rückstand über NaOH im Vak. von überschüssigem HCl befreit und aus absol. Methanol-Äther umkristallisiert. Schmp. 223 bis 225° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 55,21, H 5,35. Gef. C 55,36, H 5,39.

DL-Methionin- β -naphthylamid

Carbobenzoxy-DL-methionin- β -naphthylamid. Die Darstellung erfolgte analog der des entsprechenden L-Leucin-Derivats. Aus Chloroform-Essigester (1 : 3) umgelöst, Nadeln vom Schmp. 160 bis 162° . Ausbeute 55% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 67,67, H 5,92. Gef. C 67,67, H 6,10.

DL-Methionin- β -naphthylamid. 1,15 g Carbobenzoxy-Verbindung wurden durch 1 Stünd. Einwirkung von HBr-Eisessig (5 ml) bei Zimmertemp. de-

²⁵ N. W. Pirie, Biochemic. J. 25, 614 (1931).

carbobenzoxyliert. Zusatz von 40 ml absol. Äther fällte das Hydrobromid des Methionin-naphthylamids zunächst als Öl aus. Anreiben mit einigen Tropfen Wasser brachte es zur Kristallisation. Aus seinem Hydrobromid wurde das freie Naphthylamid mit verd. NH_3 in Freiheit gesetzt. Anreiben mit alkohol. HCl verwandelte das ölige Produkt in ein gut krist. *Hydrochlorid*, welches nach wiederholtem Umlösen aus absol. Methanoläther (1:1) und 2stünd. Trocknen bei 100° im Hochvak. einen Schmp. von 172 bis 173° zeigte. Ausbeute 0,45 g (52% d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 57,95, H 6,16. Gef. C 58,31, H 6,25.

Alle Schmelzpunkte wurden im Kofler-Mikroschmelzpunktsapparat bestimmt und sind korrigiert.

II. Die kolorimetrische Aminopeptidasebestimmung im Serum

Die Serumproben. Bei der Blutabnahme und Abtrennung der Erythrocyten muß darauf geachtet werden, daß es zu keiner Hämolyse kommt. Hämolytische Seren geben, mit Cystin-di- β -naphthylamid als Substrat, zu hohen Aminopeptidasewerten, da in den Erythrocyten ein Enzym vorkommt, durch welches das Substrat ebenfalls gespalten wird. (Analoges gilt für den fermentativen Abbau des Oxytocins: das Hormon wird ebenfalls nicht nur durch die Oxytocinase des Schwangerenserums, sondern auch durch ein Erythrocytenferment abgebaut^{5, 7}; hämolytische Seren täuschen infolgedessen zu hohe Serumoxytocinaseaktivität vor.) Seren können bei 0 bis 5° mindestens 48 Stdn. ohne nennenswerten Verlust an enzymatischer Wirksamkeit aufbewahrt werden.

Herstellung der Substratlösungen. Glycin- β -naphthylamid (0,01 m), 2,20 mg je ml 0,012 n HCl; DL-Alanin- β -naphthylamid (0,01 m), 2,36 mg unter Erwärmen in 1 ml 0,012 n HCl gelöst; L-Leucin- β -naphthylamid (0,01 m), 3,22 mg des Hydrochlorids je 1 ml 0,001 n HCl; L-Cystin-di- β -naphthylamid (0,0055 m), 2,70 mg je ml 0,012 n HCl, unter schwachem Erwärmen in Lösung gebracht; L-Cystein- β -naphthylamid (0,01 m), 3,11 mg des Hydrochlorids je ml 0,001 n HCl; DL-Methionin- β -naphthylamid (0,01 m), 3,14 mg des Hydrochlorids je ml 0,001 n HCl. — Da bei allen Bestimmungen (siehe unten) 0,25 ml Substratlösung mit 0,75 ml verd. Serums gemischt wurden, betrug die Substratkonzentration während der Enzymreaktion nur $\frac{1}{4}$ der oben angegebenen Konzentration der Substratlösungen. Eine Abänderung der hier angeführten Substratmengen erfolgte bei dem durch die Abb. dargestellten Versuch, dessen Ziel es war, die Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Spaltung des Cystin-di- β -naphthylamids von dessen Konzentration zu ermitteln.

Puffer. Zur Einstellung der gewünschten pH-Werte während der enzymatischen Reaktion wurde stets 0,067 m Veronalpuffer (2 Teile *Michaelis* Puffer²⁶ + 1 Teil Wasser) verwendet. Bei den in Tabelle I zusammengestellten Versuchen betrug das pH des Puffers 7,4; zur Verfolgung des Konzentrationsveränderungen, die das Cystin-di- β -naphthylamid spaltende Enzym während der Schwangerschaft erfährt, hat sich jedoch ein pH des angewendeten Puffers von 7,9 als günstiger erwiesen. Da die Enzymsubstrate in verd. HCl gelöst eingesetzt wurden, war der pH-Wert der Mischungen von Serum, Puffer und Substrat während der Inkubation selbstver-

²⁶ L. Michaelis, J. Biol. Chem. 87, 33 (1930).

stündlich etwas niedriger als der des verwendeten Puffers. In der Abb. 2, welche die pH-Abhängigkeit der Spaltung des Cystin-di-naphthylamids durch Schwangerenserum illustriert, wurden die mit der Glaselektrode bestimmten pH-Werte der Inkubationsmischungen und nicht die der verwendeten Puffer eingezeichnet.

Die Bestimmung der Enzymaktivität. Standardverfahren: 0,40 ml Serum werden mit 0,60 ml Wasser und 2,00 ml Veronalpuffer verdünnt. Von dieser Mischung werden in 2 Röhrchen je 0,75 ml pipettiert und mit je 0,25 ml Substratlösung (siehe oben) versetzt. In das erste Röhrchen, welches zur Bestimmung des Blindwertes dient, wird unmittelbar nach der Substratzugabe zur Verhinderung der Enzymreaktion 1,00 ml einer 10%igen Trichloressigsäurelösung pipettiert; das zweite Röhrchen wird 2 Stdn. bei 37° inkubiert und erst dann mit 1,00 ml Trichloressigsäure versetzt. Von nun an wird der Inhalt der beiden Röhrchen wieder auf gleiche Weise behandelt. Der ausgeflockte Eiweißniederschlag wird abzentrifugiert. Zu 1,00 ml der klaren überstehenden Lösung fügt man zunächst 9,0 ml einer Mischung von 2 Volumteilen 0,36 n HCl und 1 Volumteil Aceton (p. a., Merck). Die folgenden Zugaben müssen unter Ausschluß von Tageslicht (am besten in einer Dunkelkammer unter Rotlichtbeleuchtung) erfolgen und nach jedem Zusatz muß gründlich gemischt werden: 1,0 ml 0,1%ige NaNO₂ (zur Diazotierung des β -Naphthylamins), ungefähr 3 Min. später 1,0 ml 0,5%ige Ammonsulfatlösung (zur Zerstörung überschüssigen Nitrits) und wieder ungefähr 3 Min. später 1,0 ml einer 0,1%igen wäbr. Lösung von N-(1-Naphthyl)-äthylen-diamin-di-hydrochlorid (Eastman Kodak). Nun läßt man bei 37° und ebenfalls im Dunkeln die Entwicklung des blauviolettten Farbstoffes vor sich gehen. Die maximale Farbe ist nach 3 Stdn. erreicht und bleibt dann viele Stdn. lang konstant. Die kolorimetrische Bestimmung wurde in unserem Laboratorium mit einem Beckman-Spektrophotometer in Küvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm und bei einer Wellenlänge von 565 m μ vorgenommen. Aus den abgelesenen Extinktionen (Versuchswert minus Blindwert) läßt sich mit Hilfe einer Eichkurve (Abb. 1) die Menge des durch die enzymatische Reaktion freigesetzten Naphthylamins ermitteln. Bei Einhaltung der oben angegebenen Serumverdünnung und Inkubationsdauer sind die in Abb. 1 in μ g β -Naphthylamin angeführten Abszissenwerte gleich der Zahl der Milligramme β -Naphthylamin, die von 100 ml des Serums in 1 Std. in Freiheit gesetzt werden¹³.

Wird die Aminopeptidaseaktivität des Serums mit Glycin- β -naphthylamid als Substrat bestimmt, so kann man dem eben beschriebenen Standardverfahren ohne weiteres folgen. Verwendet man hingegen die schneller gespaltenen Naphthylamide des Alanins oder Leucins als Substrate, so ist es angezeigt, entweder die Inkubationszeit von 2 Stdn. auf eine kürzere Zeit oder die Serummenge im Inkubationsansatz auf $\frac{1}{2}$ oder $\frac{1}{4}$ herabzusetzen. Bedient man sich anderseits der langsamer hydrolysierten β -Naphthylamide des Cystins, Cysteins und Methionins, so empfiehlt sich eine Verlängerung der Inkubationsdauer auf 4 Stdn. (vgl. Abb. 3), eventuell auch eine Vermehrung der Serummenge in der mit Substrat versehenen Mischung (vgl. Abb. 5) und allenfalls bei der Photometrie die Verwendung von Küvetten mit einer Schichtdicke von 10 cm. Solche Abänderungen des Standardverfahrens müssen bei der Benützung der Eichkurve selbstverständlich berücksichtigt werden.

Zur Aufstellung der Eichkurve (Abb. 1) werden β -Naphthylaminlösungen bekannten Gehalts mit dem gleichen Volumen einer 10%igen Trichloressig-

säure verdünnt. Von diesen Mischungen werden jeweils 1,00 ccm entnommen (die Zahl der μg β -Naphthylamin in 1 ccm Mischung ist der Abszissenwert der Eichkurve) und ebenso behandelt, wie es im Standardverfahren für 1 ccm der nach Zusatz von Trichloressigsäure zur Serum-Substrat-Mischung unmittelbar zentrifugierten erhaltenen überstehenden Flüssigkeit beschrieben worden ist.

Herrn Prof. Dr. *A. Lindner* sind wir für Anregungen zu der vorliegenden Arbeit und für wertvolle Hilfe, Herrn Dr. *O. Hornykiewicz* für Oxytocinbestimmungen zu großem Dank verpflichtet.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn Doz. Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.

Für freundliche und großzügige Unterstützung danken wir der Firma Sanabo, Wien.

Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

11. Mitteilung^{1, 2}: Megacidin

Von

L. Ettlinger, E. Gäumann, R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer,
L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser und H. Zähler

Aus dem Forschungslaboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung Basel,
dem Institut für spezielle Botanik und dem
Organisch-chemischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 5. November 1957)

Aus den Kulturfiltraten eines Streptomyceten, der mit keiner der bekannten Arten identifiziert werden konnte, wurde ein kristallines, neutrales, farbloses Antibioticum — das Megacidin — isoliert und durch analytische Daten sowie UV.- und IR.-Absorptionsspektren der Verbindung und ihres kristallinen Acetylderivates charakterisiert. Megacidin besitzt eine hohe spezifische Wirksamkeit gegenüber *Bacillus megatherium*.

Die Kulturfiltrate eines Streptomyceten, den wir mit keiner bekannten Art identifizieren konnten und den wir als Streptomyces Stamm ETH 6258 bezeichnen, enthalten ein neutrales lipophiles Antibioticum, das wir wegen seiner besonders ausgeprägten Wirkung gegen *Bacillus megatherium* Megacidin benannten.

Das rohe Antibioticum extrahierte man aus dem Kulturfiltrat mit Äthylenchlorid. Die Extrakte wurden zuerst durch Chromatographie an Aluminiumoxyd vorgereinigt und darauf einer Craig-Verteilung unterworfen. Die aktiven Fraktionen aus der Verteilung gaben schließlich durch Umlösen aus Äthylacetat-Äther das reine kristalline Megacidin.

Die analytischen Ergebnisse weisen auf eine Formel $C_{24}H_{38}O_{10}$ für Megacidin hin, die jedoch durch weitere Untersuchungen gesichert werden

¹ Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

² 10. Mitt.: Helv. Chim. Acta 40, 1768 (1957).

muß. Berechnet auf diese Formel findet man 1 O-Methylgruppe und 2 aktive Wasserstoffatome. Die Oxydation nach *Kuhn-Roth* liefert 3 Mol Essigsäure, es sind demnach wenigstens 3, wahrscheinlicher aber 4 oder mehr C-Methylgruppen anwesend.

Im UV.-Absorptionsspektrum liegt ein Absorptionsmaximum bei $217\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3,94$) vor. Das Megacidin nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Feinsprünge 1 Mol Wasserstoff auf, wobei das Absorptionsmaximum im UV. verschwindet.

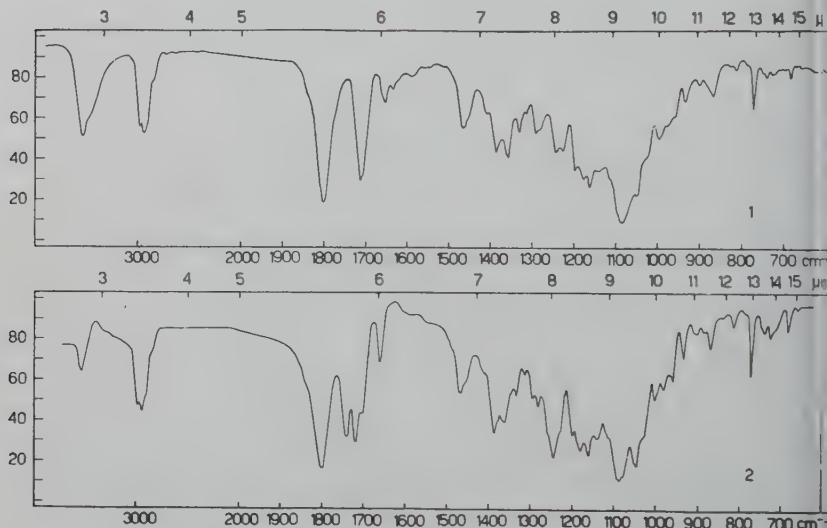


Abb. 1

schwindet. Das Verhalten bei der Hydrierung und die Tatsache, daß das Megacidin keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan gibt, lassen auf die Anwesenheit eines α,β -ungesättigten Carbonyls schließen. Im $3\text{ }\mu$ -Gebiet des IR.-Absorptionsspektrums des Megacidins (Abb. Kurve 1) findet man eine starke Hydroxylbande und im $6\text{ }\mu$ -Gebiet mindestens 3 verschiedenartige Carbonylbanden, von welchen besonders diejenige bei 1800 cm^{-1} bemerkenswert ist.

Bei der alkalischen Hydrolyse des Megacidins werden etwa 1,8 äquivalente Lauge verbraucht. Das Hydrolyseprodukt besteht aus mehreren Säuren, die sich papierchromatographisch trennen und nachweisen lassen; keine von ihnen wurde jedoch bisher kristallin erhalten. Es scheint, daß sich im Megacidin eine leicht verseifbare Ester- oder Laktongruppe befindet, weitere Lauge wird anscheinend durch tiefergehende Prozesse verbraucht.

Megacidin gibt mit Acetanhydrid-Pyridin ein Monoacetylderivat von der wahrscheinlichen Zusammensetzung $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$, das noch eine

nach Zerewitinoff bestimmbaren aktiven Wasserstoff aufweist. Es enthält demnach wahrscheinlich 2 Hydroxyle, von welchen nur eines leicht acetylierbar ist. Das UV.-Absorptionsspektrum ändert sich nicht durch die Acetylierung. Im IR.-Absorptionsspektrum (Abb. 1, Kurve 2) tritt erwartungsgemäß eine neue, der Acetoxygruppe entsprechende Bande bei 1740 cm^{-1} auf.

Megacidin besitzt ein sehr enges Wirkungsspektrum gegen gewisse grampositive Bakterien in vitro. *Bacillus megatherium* wird durch 0,1 bis $1\text{ }\mu\text{g}/\text{cem}$ und *Streptococcus pyogenes* durch $10\text{ }\mu\text{g}/\text{cem}$ gehemmt. Gegenüber folgenden geprüften Mikroorganismen war dagegen noch mit $100\text{ }\mu\text{g}/\text{cem}$ keine Hemmung zu beobachten: *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus faecalis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella schottmülleri*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella pestis*, *Vibrio comma*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium audouini*. Bei Versuchen in vivo an mit *Streptococcus pyogenes* infizierten Mäusen zeigte das Megacidin keine Wirksamkeit. Die Toxizität für Warmblüter ist gering: $0,5\text{ g/kg s. c.}$ werden von der Maus ohne Folgen ertragen.

Über weitere Untersuchungen an Megacidin werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Bei der Isolierung und Reinigung des Megacidins fielen relativ große antibiotisch unwirksame Fraktionen an, die zum großen Teil aus Diketopiperazinen bestehen. Von diesen ließ sich besonders leicht das L-Leucyl-L-prolin-anhydrid durch Kristallisation aus Methanol in reinem Zustand gewinnen. Das L-Leucyl-L-prolin-anhydrid wurde schon öfters in der Natur gefunden, so z. B. in Kulturfiltraten von *Streptomyces*³, *Aspergillus*³ und *Rhizopus*⁴-Arten, in den Puppen des Seidenspinners⁵ und in den Extrakten aus Nebennierenrinde⁶, und es wurde auch synthetisch hergestellt⁷.

Ein weiteres in kleineren Mengen isoliertes Kristallisat wurde als ein nicht ganz reines Leucyl-leucin-anhydrid identifiziert.

³ J. L. Johnson, W. G. Jackson und T. E. Ehle, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2947 (1951).

⁴ S. H. Eppstein, D. H. Peterson, H. Marian Leigh, H. C. Murray, A. Weintraub, L. M. Reineke und P. D. Meister, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 421 (1953).

⁵ A. Butenandt, P. Karlson und W. Zillig, Z. physiol. Chem. **288**, 279 (1951).

⁶ O. Wintersteiner und J. J. Pfiffner, J. Biol. Chem. **111**, 599 (1935). — M. H. Kuizenga, J. W. Nelson, S. C. Lyster und D. J. Ingle, ibid. **160**, 15 (1945).

⁷ E. Abderhalden und H. Sickel, Z. physiol. Chem. **159**, 163 (1926). — R. E. Neumann und E. L. Smith, J. Biol. Chem. **193**, 97 (1951).

Experimenteller Teil⁸

Beschreibung des Organismus. *Streptomyces* sp. ETH 6258 wurde aus einer Bodenprobe vom Murgtal, Kanton St. Gallen, isoliert. Der Stamm wird durch folgende Merkmale charakterisiert:

1. Sporen glatt; 2. Farbe des Luftmycel zimtbraun (cinnamoneus); 3. Sporenketten monopodial verzweigt mit Spiralen von 3 bis 4 lockere Windungen; hie und da Quirle; 4. chromogen, das heißt melanoide Verfarbung peptonhaltiger Nährböden durch Tyrosinase.

Synthetischer Agar⁹: Wachstum anfangs punktförmig, farblos bis milchweiß, Luftmycel grauweiß; später punktförmig, hellgelb, Luftmycel kreideweiß.

Synthetische Lösung: Sediment, Flocken milchweiß, feine Trübung.

Glucosebrühe: Wachstum sehr spärlich, feines Sediment.

Glucoseagar: Wachstum runzelig, kastanienbraun; Substrat rötlichbraun. Luftmycel sammetig, kreideweiß bis blaßkarmin, schließlich zimtbraun.

Glucose-Asparagin-Agar: Wachstum schleierartig, sattgelb; Substrat hellgelb; Luftmycel staubig, weißgrau.

Calciummalatagar: Wachstum punktförmig, hellgelb bis hellorange bis rötlichbraun; Luftmycel sammetig, kreideweiß.

Gelatinestich (18° C): Oberflächenwachstum pustelig, kastanienbraun, kein Luftmycel; Substrat dunkelbraun; Verflüssigung Spur nach 12 Tagen, 1 cm nach 34 Tagen.

Stärkeplatte: Wachstum punktförmig bis pustelig, hellbraun; Luftmycel spärlich, weißgrau; Hydrolyse Spur nach 4 Tagen, 4 mm nach 10 Tagen.

Nähragar: Wachstum punktförmig, bräunlichgelb, feucht aussehend, kein Luftmycel; Substrat hellbraun.

Kartoffeln: Wachstum kräftig, runzelig, gelblich-rostbraun; kein Luftmycel; Substrat dunkelbraun.

Karotten: kein Wachstum.

Lackmusmilch: Wachstum spärlich; Koagulation langsam, keine Peptonisierung; Lackmus blau.

Tabelle 1

Kohlenstoffquelle	Wachstum	Kohlenstoffquelle	Wachstum
L-Xylose	—	Inulin	—
L-Arabinose	—	D-Mannit	—
L-Rhamnose	—	D-Sorbit	—
D-Fructose	(—)	Dulcit	—
D-Galactose	+	Mesoinosit	—
Saccharose	+	Salicin	—
Maltose	+	Natriumacetat	(—)
Lactose	—	Natriumcitrat	+
Raffinose	—	Natriumsuccinat	+

Legende: + = gutes Wachstum, sichere Verwertung der betreffende C-Quelle;

(+) = schwaches Wachstum, Verwertung fraglich;

(—) = sehr schwaches Wachstum, Verwertung unwahrscheinlich;

— = kein Wachstum, keine Verwertung.

⁸ Alle Schmp. wurden unter dem Mikroskop bestimmt.

⁹ Rezepte und Terminologie nach W. Lindenhein, Arch. Mikrobiol. 17: 361 (1952).

Die Verwertung verschiedener Kohlenstoffquellen¹⁰ ist in Tabelle 1 angegeben.

Stamm ETH 6258 stimmt in den wichtigsten Merkmalen (Morphologie der Sporen, Farbe und Morphologie des Luftmycels) mit *Streptomyces fradiae* (Waksman et Curtis) Waksman et Henrici überein. Als authentische Stämme dieser Art haben wir die Kulturen ATCC 10475 und NRRL B-1195 zum Vergleich herangezogen. Sie unterscheiden sich von ETH 6258 durch negative Tyrosinasereaktion und gewisse Differenzen im C-Quellenspektrum. Außerdem ließ sich bei ihnen nie die Bildung von Quirlen beobachten.

Andererseits weist ETH 6258 gewisse Ähnlichkeiten zu *S. lavendulae* (Waksman et Curtis) Waksman et Henrici auf. Diese Art besitzt ebenfalls glatte Sporen und rosa bis zimtbraunes Luftmycel, bildet Spiralen und ist, im Gegensatz zu *S. fradiae*, chromogen (Tyrosinase positiv) wie ETH 6258. Was sie aber deutlich von ETH 6258 wie auch von *S. fradiae* unterscheidet, ist der morphologische Typus des Luftmycels: dichotome Verzweigungen, enge, kurze Spiralen an den Enden langer, gerader bis leicht gebogener Sporenketten.

Es wird wohl unumgänglich sein, für ETH 5258 eine neue, von *S. fradiae* durch den Verzweigungstyp sowie durch Chromogenität abgegrenzte Art aufzustellen. Hierfür sind die Resultate von Untersuchungen abzuwarten, die über die Konstanz dieser Merkmale im Gange sind.

Züchtung. Zur Herstellung des Megacidins wurde der Stamm ETH 6258 in Gärtankkulturen bei 27° C 3 Tage auf einer Nährlösung folgender Zusammensetzung gezüchtet: 20 g Cornsteep-Trockensubstanz, 10 g Rohglucose, 10 g Sojamehl, 10 g Calciumcarbonat, 1 g Natriumchlorid, 1 l Leitungswasser¹¹.

Isolierung und Reinigung. 2400 l Kulturfiltrat, das man aus den Kulturen durch Abfiltrieren des Mycels mit einer Filterpresse erhielt, wurden mit Äthylenchlorid extrahiert, der Auszug im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Benzol gelöst. Zur Entfernung von kaum aktiven basischen Begleitstoffen wurde die benzolische Lösung mit 0,5 n Essigsäure ausgeschüttelt und zur Trockne eingedampft, wobei 27 g eines dickflüssigen, braunen Öls zurückblieben. Aus einem zweiten gleich großen Ansatz wurden 43 g des entsprechenden Rohproduktes erhalten. Die beiden Rohprodukte wurden zuerst an je 1 kg Aluminiumoxyd (Aktivität III, neutral) in benzolischer Lösung chromatographiert. Als Eluierungsmittel wurden 2 l Benzol, 2,5 l Chloroform (über Phosphorperoxyd destilliert), 1,5 l Chloroform-Methanol (50 : 1) und 1 l Methanol verwendet. Die stark antibiotisch aktiven Chloroform-Methanol (50 : 1)-Eluate wurden vereinigt und an 500 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV) chromatographiert. Die aktive Verbindung befand sich nun in Chloroformeluaten und wurde zur weiteren Reinigung einer *Craig*-Verteilung unterworfen. 9,15 g der Substanz wurden über 127 Stufen mit einem zweiphasigen Lösungsmittelsystem verteilt, das durch Mischen von 4 l Methanol, 1 l Wasser, 3 l Tetrachlorkohlenstoff und 2 l Chloroform bereitet worden war. Die antibiotische Aktivität war hauptsächlich in den Fraktionen 44 bis 65 konzentriert mit einem Aktivitäts-

¹⁰ Methodik nach T. G. Pridham und D. Gottlieb, J. Bacteriology 56, 107 (1948).

¹¹ Eingehendere Angaben über die Züchtung: Helv. Chim. Acta 38, 935 (1955).

maximum in Fraktion 55. Die Fraktionen 44 bis 55 wurden mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgezogen und die Chloroformauszüge getrocknet und eingedampft. Es blieben 1,6 g eines gelblichen Schaumes zurück, der in 10 ccm Äthylacetat gelöst und mit 100 ccm Äther versetzt wurde, wodurch 615 mg kristallines, nicht ganz reines Megacidin erhalten werden konnten. Aus den Fraktionen 56 bis 65 ließen sich auf analoge Weise 2,76 g eines gelblichen Sirups gewinnen, aus welchen 462 mg kristallines Megacidin ausfielen. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge erhielt man weitere 262 mg des Kristallisates, was die Ausbeute auf 1,34 erhöhte. Das reine Megacidin wurde daraus durch Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther in Form dünner Blättchen vom Schmp. 162 bis 164 erhalten.

Bei der Papierchromatographie mit System B₅ nach Bush¹² verhielt sich das so gereinigte Megacidin als eine einheitliche Verbindung mit $R_f = 0,77$. Der Nachweis erfolgte auf mikrobiologischem Wege mit *Bacillus subtilis* als Testorganismus: optimale Menge des Antibioticeums 20 bis 30 µg.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet. $[\alpha]_D = -51$ ($c = 0,958$, Feinsprit).

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,54).

Ber. C 59,24, H 7,87, 2 akt. H 0,42, CH_3O 6,38, 3 $CH_3-(C)$ 9,27.

Gef. C 59,14, 59,37, 59,29, H 8,05, 7,93, 7,83, akt. H 0,42, (CH_3O) 6,52, $CH_3-(C)$ 9,38.

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit weist ein λ_{max} 217 mµ ($\log \epsilon$ 3,94) auf. Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr ist in Abb. 1, Kurve 1, abgebildet.

Das Megacidin zeigt weder mit Tetranitromethan noch mit Eisen(III)-chlorid eine Farbenreaktion. Bei der Mikrohydrierung in Feinsprit mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator wurden 1,025 bzw. 1,053 Mol Wasserstoff aufgenommen. Im Hydrierungsprodukt war das hohe Absorptionsmaximum bei 217 mµ nicht mehr anwesend.

Saure Hydrolyse. 3,7 mg Megacidin wurden mit 1 ccm 0,5 n Schwefelsäure $4\frac{1}{2}$ Stdn. auf 100° erwärmt. In einem Papierchromatogramm des Hydrolysats konnten mit Silbernitrat-Ammoniak-Lösung keine reduzierenden Zucker nachgewiesen werden¹³.

Alkalische Hydrolyse. 99 mg Megacidin wurden mit 1 ccm zirka 1,6 n Kalilauge und 3 ccm Methanol $3\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht. Durch Rücktitration mit 0,1 n Salzsäure wurde festgestellt, daß 1,77 äquivalente Kalilauge verbraucht worden sind. Die durch Aufarbeitung des Hydrolyseproduktes erhaltenen Säuren bildeten ein helles, zähflüssiges Öl, das bei der Papierchromatographie mit einem Alkohol-Ammoniak-Wasser (8 : 1 : 1)-Gemisch und Entwicklung mit Methylrot¹⁴ eine Hauptkomponente mit $R_f = 0,83$ und Nebenprodukte mit $R_f = 0,35$ bzw. 0,0 aufwies.

Acetyl-megacidin. 143 mg Megacidin wurden mit 5 ccm Acetanhydrid und 5 ccm Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde von den überschüssigen Reagenzien im Vakuum

¹² I. E. Bush, Biochemic. J. 50, 370 (1952).

¹³ S. M. Partridge, Biochemic. J. 42, 238, 251 (1948).

¹⁴ A. R. Jones, E. J. Dowling und W. J. Skraba, Analyt. Chemistry 25, 394 (1953).

befreit. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Aceton-Petroläther erhielt man 75 mg farblose Kristalle, Schmp. 218,5 bis 220°. Zur Analyse wurde noch zweimal unkristallisiert und bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{40}O_{11}$. Ber. C 59,07, H 7,63, CH_3CO 8,14, akt. H 0,20.
Gef. C 58,97, 58,69, H 7,86, 7,69, CH_3CO 8,22, akt. H 0,25.

Das in Feinsprit aufgenommene UV.-Absorptionsspektrum wies ein λ_{max} 217 m μ (log ϵ 4,02) auf. Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr ist in Abb. 1, Kurve 2, abgebildet.

Isolierung der Diketopiperazine. Die Chloroformeluate (19,1 g), die bei der ersten chromatographischen Reinigung des rohen Megacidins erhalten wurden, löste man in 200 ccm Methanol. Man entfärbte die Lösung mit 5 g Aktivkohle, filtrierte sie durch Celite und engte sie auf 50 ccm ein. Das *L-Leucyl-L-prolin-anhydrid* kristallisierte daraus in großen sechseckigen Tafeln. Durch nochmaliges Umkristallisieren erhielt man 4,91 g eines Produktes, das zur Analyse noch dreimal unkristallisiert und im Hochvakuum bei 125° sublimiert wurde, Schmp. 158 bis 165°, $[\alpha]_D = 128^\circ$ ($c = 0,968$, Feinsprit).

$C_{11}H_{18}O_2N_2$. Ber. C 62,83, H 8,63, N 13,32, O 15,22, $CH_3-(C)$ 7,15.
Gef. C 62,98, H 8,75, N 13,58, O 15,11, $CH_3-(C)$ 4,33.

Das IR.-Absorptionsspektrum stimmte in allen Einzelheiten mit dem von *L-Leucyl-L-prolin-anhydrid* überein³.

10 mg der Substanz wurden mit 20%iger Salzsäure bei 110° über Nacht hydrolysiert. Im Papierchromatogramm des Hydrolysats ließen sich Leucin und Prolin nachweisen.

Aus den Fraktionen 66 bis 76 der *Craig*-Verteilung wurden bei der Aufarbeitung 1,30 g eines amorphen, gelblichen Produktes erhalten, die in 20 ccm Äthylacetat gelöst wurden. Beim Erkalten fielen 50 mg seidige Nadeln aus, die durch nochmaliges Umlösen und zweimalige Sublimation im Hochvakuum gereinigt wurden. Die Verbindung sublimierte bis 260°, ohne zu schmelzen.

$C_{12}H_{22}O_2N_2$. Ber. C 63,68, H 9,80, N 12,39.
Gef. C 63,67, H 9,73, N 12,54.

Das IR.-Absorptionsspektrum wies auf ein Diketopiperazin hin. In den Produkten der mit 4 mg Substanz ausgeführten Hydrolyse ließ sich papierchromatographisch neben viel einer Aminosäure der Leucingruppe noch eine kleinere Menge Valin nachweisen. Es handelt sich demnach um ein nicht ganz reines *Leucyl-leucin-anhydrid*.

Herrn Dr. A. Stalder danken wir für die Herstellung größerer Mengen von rohem Megacidin.

Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der ETH (Leitung W. Manser) und der Ciba, Aktiengesellschaft (Leitung Dr. H. Gysel) durchgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fr. E. Aeberli auf einem Perkin-Elmer double-beam Spektrographen 21 aufgenommen.

Über 2,5-Endimino-1,4-dithiane

VIII. Mitteilung über α -Oxomercaptane

Von

R. Haberl* und O. Hromatka

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 10. Juli 1957)

Die Untersuchungen über die Reaktion zwischen 2,5-Dihydroxy-1,4-dithianen und Aminen der allgemeinen Formel $R-NH_2$ und $R-NHNH_2$ wurden fortgesetzt. Aus 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian (I) und Ammoniak bildet sich das trizyklische System des 2,5-Di-(N-2,5-endimino-1,4-dithianyl)-1,4-dithians. Dagegen reagiert 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Ammoniak zu 2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian. Weiters gibt I mit Thiosemikarbazid N-Thioureido-2,5-endimino-1,4-dithian. Um zu wasserlöslichen Derivaten des Ringsystems zu gelangen, die einer pharmakologischen und bakteriostatischen Untersuchung unterzogen werden können, wurden die zur Salzbildung fähigen Verbindungen N- β -Diäthylaminoäthyl-2,5-endimino-1,4-dithian und N-Isonicotinsäure-amido-2,5-endimino-1,4-dithian hergestellt.

In einer früheren Arbeit¹ wurden durch Umsetzung von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian (I) mit Semikarbazid und Phenylhydrazin Verbindungen hergestellt, denen erstmals die Struktur eines neuen Ringsystems, nämlich des 2,5-Endimino-1,4-dithians, zugeschrieben wurde.

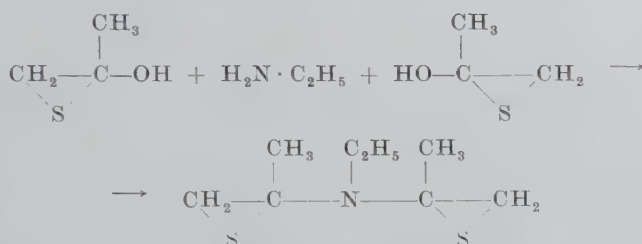
Die ersten Experimentalarbeiten auf diesem Gebiet stammen wohl von B. Groth², der auf „dimeres Acetonylmercaptan“ Äthylamin in essigsaurer, alkoholischer oder in Eisessiglösung einwirken ließ. Da

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag in aufrichtiger Verehrung gewidmet.

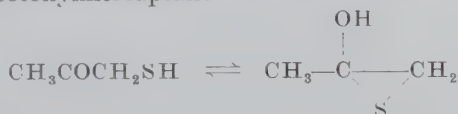
¹ O. Hromatka und R. Haberl, Mh. Chem. 85, 1088 (1954).

² B. Groth, Inauguraldissertation, Kgl. Techn. Hochschule Stockholm (1926).

daraus entstandene Reaktionsprodukt dachte sich *Groth* nach folgender Gleichung gebildet:



Voraussetzung für seine Annahme ist das Bestehen folgenden Gleichgewichtes im Acetylmercaptan:



Durch UV-Aufnahmen ähnlicher Verbindungen konnten wir³ jedoch zeigen, daß die Form mit dem Dreiering unwahrscheinlich ist. Obwohl *Groth* in der gleichen Arbeit² die Vermutung äußerte, daß „dimeres Acetylmercaptan“ die Struktur eines 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians hätte (wir konnten diese Annahme in einer unserer letzten Arbeiten⁴ beweisen), zog er für die Bildung des Umsetzungsproduktes mit einem primären Amin nicht den richtigen Schluß.

Das Ziel dieser Arbeit war sowohl die Darstellung des nichtsubstituierten Ringsystems, als auch die Synthese wasserlöslicher Endimino-dithiane, die eine Untersuchung der pharmakologischen und bakteriostatischen Wirksamkeit des Ringsystems gestatten. Die beschriebenen Versuche wurden in den Jahren 1954 bis Mitte 1955 durchgeführt, mit der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse aber bis zum Abschluß der pharmakologischen und bakteriostatischen Testung der Verbindungen gewartet. *O. Nieschulz*, *I. Hoffmann* und *K. Popendiker*⁵ berichteten zwischenzeitlich bereits über die pharmakologische Wirksamkeit einer der Substanzen.

Im Jahre 1956 erschien eine Arbeit von *T. Bacchetti* und *U. Ferrati*⁶ über die Darstellung von N-Phenyl-2,5-endimino-1,4-dithian, das die Autoren in Analogie zu unseren Synthesen durch Umsetzung von 2,5-

³ *R. Haberl* und *F. Grass*, Mh. Chem. **86**, 599 (1955).

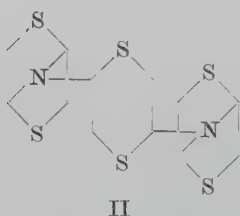
⁴ *R. Haberl*, *F. Grass*, *O. Hromatka*, *K. Brauner* und *A. Preisinger*, Mh. Chem. **86**, 551 (1955).

⁵ *O. Nieschulz*, *I. Hoffmann* und *K. Popendiker*, Arzneimittelforsch. **6**, 154 (1956).

⁶ *T. Bacchetti* und *U. Ferrati*, Gazz. chim. ital. **86**, 722 (1956).

Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Anilin neben 2,5-Dimethyl-2,5-dianilido-1,4-dithian erhielten. Der Strukturbeweis dieser Verbindung wurde wie in unserer früheren Arbeit durch hydrierende Desulfurierung mit *Raney-Nickel* geführt.

Die ersten Versuche der vorliegenden Arbeit galten der Darstellung des 2,5-Endimino-1,4-dithians, des Grundkörpers der Reihe. Durch Umsetzung von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit Ammoniak sollte seine Bildung in Analogie zu früheren Reaktionen erreicht werden. Läßt man nun I mit Ammoniumchlorid in acetatgepufferter, wäßrig-alkoholischer Lösung reagieren, erhält man in sehr guter Ausbeute farblose Kristalle, die gereinigt bei 143,5 bis 144° schmelzen. Die Molekulargewichts-



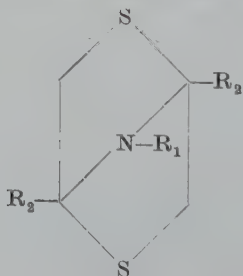
bestimmung nach *Rast* in Campher ergab Werte von 400 und 405. Die Verbindung reagiert mit *p*-Nitrobenzoylchlorid nicht; also sind im Molekül weder freie OH- noch NH-Gruppen vorhanden. Da weiters die hydrierende Desulfurierung mit *Raney-Nickel* Triäthylamin neben Ammoniak ergab, schreiben wir dem Reaktionsprodukt die Struktur eines 2,5-Di-(N-2,5-endimino-1,4-dithianyl)-1,4-dithians II zu.

Mit diesem Formelbild stimmt auch die IR-Aufnahme der Verbindung insofern überein, als sie keine funktionellen Gruppen, wie OH—, NH—, SH— oder CO, zeigt.

Daß in diesem Falle die Reaktion nicht beim 2,5-Endimino-1,4-dithian stehen blieb, läßt auf eine besondere Reaktionsfähigkeit des Iminowasserstoffes schließen.

Das Ringsystem ließ sich weder mit Kaliumpermanganat noch mit Wasserstoffsuperoxyd verschiedener Konzentration zu entsprechenden Sulfonen oxydieren. Als Reaktionsprodukt konnte nur Ammoniumsulfat erhalten werden.

Da sich 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian und 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian chemisch in mancher Beziehung verschieden verhalten wurde letzteres mit Ammoniak umgesetzt, um auch hier einen etwaigen Unterschied der Reaktionsweise festzustellen. Setzt man 2,5-Dimethyl-



III $R_1 = H, R_2 = CH_3$

IV $R_1 = -NHCONH_2, R_2 = H$

V $R_1 = -CH_2CH_2N(C_2H_5)_2, R_2 = H$

VI $R_1 = -NHCO \text{ (benzene ring with N at para position)}, R_2 = H$

2,5-dihydroxy-1,4-dithian, das nach *O. Hromatka* und *E. Engel*⁷ dargestellt wurde, in acetatgepuffelter wäßriger Lösung mit Ammoniumchlorid um, erhält man als Reaktionsprodukt eine Flüssigkeit vom Sdp. 101 bis 102°/10 Torr, der wir die Struktur eines 2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithians III zuschreiben.

Ihr Derivat mit p-Nitrobenzoylchlorid gibt bei der Mikroanalyse C-, H- und N-Werte, die mit den erwarteten übereinstimmen. Die C-, H- und N-Mikroanalyse von III selbst gibt besonders im Stickstoff bis zu maximal 1% von der Theorie abweichende Werte. Weiters ist der IR-Aufnahme der Verbindung III zu entnehmen, daß die Substanz noch nicht chemisch rein ist. Das Spektrum zeigt eine Vielfalt von Banden funktioneller Gruppen, wie SH, NH, OH und CO oder C'-C-Doppelbindung. Eine quantitative Auswertung des Spektrums in bezug auf die Verunreinigungen der Substanz war nicht möglich, doch lassen die relativ nicht sehr großen Abweichungen der Mikroanalysenwerte schließen, daß der Prozentgehalt an Verunreinigungen nicht sehr groß sein kann.

Die aus unseren früheren Untersuchungen abgeleiteten Erfahrungen berechtigen uns zu folgenden Vermutungen über die chemische Natur der Verunreinigungen: Unter den Bedingungen der Umsetzung mit Ammoniak wird 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian auch teilweise in 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian übergehen⁸. Daneben kann man die Reaktion mit 2 Mol Ammoniak zu 2,5-Diaminoverbindungen, wie sie wir¹ und *T. Bacchetti* und Mitarb.⁶ in ähnlichen Fällen beobachten konnten, erwarten. Obendrein kann noch nicht umgesetztes Ausgangsprodukt vorhanden sein, das besonders in einem polaren Lösungsmittel⁴ im Gleichgewicht mit seiner monomeren Form, dem Acetonylmercaptan, steht. Da weiters sowohl 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian als auch 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in ähnlichen Temperaturbereichen sieden, läßt sich ohne weiteres verstehen, daß eine Vakuumdestillation — wenn überhaupt — unter den Bedingungen, wie wir sie durchführten, zu keinem Reinstoff führt. Stütze für diese unsere Annahme ist auch hier wieder das IR-Spektrum, das das Vorhandensein von 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian anzeigt. Da endlich auch III wie die anderen hier erwähnten substituierten 1,4-Dithiane acetalartigen Charakter hat, läßt sich vermuten, daß es besonders bei den höheren Temperaturen einer Destillation mit anderen offenen Formen im Gleichgewicht steht.

Die Umsetzung von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Ammoniak gibt also als Hauptprodukt 2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian, im Gegensatz zu I, das ein trizyklisches System bildet.

Als Nebenprodukt obiger Reaktion erhielten wir bei der Destillation aus einem Kugelrohr im Luftbad bei 160 bis 170°/0,1 Torr noch geringe

⁷ *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. 78, 29 (1947).

⁸ *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. 78, 38 (1947).

Mengen einer Flüssigkeit. Die C-, H- und N-Werte stimmen annähernd mit den für die Verbindung III erwarteten überein. Auch das IR-Spektrum des Nebenproduktes ist dem von III ähnlich. Mit p-Nitrobenzoylchlorid gelang es uns, ein Derivat herzustellen, das mit dem der Verbindung III identisch ist. Trotzdem können wir über die Konstitution des Nachlaufes bisher noch nichts aussagen.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen setzten wir I mit anderen eine Aminogruppe enthaltenden Verbindungen um. So entsteht aus I und Thiosemikarbazid N-Thioureido-2,5-endimino-1,4-dithian IV mit einem Zersp. von 200 bis 201°.

Um zu wasserlöslichen Derivaten des 2,5-Endimino-1,4-dithians zu gelangen, wurde I mit N,N-Diäthyl-1,2-diaminoäthan-hydrochlorid in einer acetatgepufferten wäßrig-alkoholischen Lösung umgesetzt. Als Reaktionsprodukt erhielten wir N- β -Diäthylaminoäthyl-2,5-endimino-1,4-dithian V.

Als weitere basische Verbindung, die zur Salzbildung befähigt ist, wurde N-Isonicotinsäureamido-2,5-endimino-1,4-dithian VI durch Umsetzung von I mit Isonicotinsäurehydrazid dargestellt.

Da wir in dieser Arbeit weitere Beispiele für die Reaktion von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithianen mit Verbindungen der Formeln $R-NH_2$ und $R-NHNH_2$ bringen konnten, glauben wir, daß die Reaktion eine allgemeine Eigenschaft dieser Verbindungsklasse ist.

Experimenteller Teil

2,5-Di-(N-2,5-endimino-1,4-dithianyl)-1,4-dithian (II)

30,0 g I wurden in 450 ml siedendem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 15,0 g Ammoniumchlorid und 30,0 g Natriumacetat in 150 ml Wasser versetzt. Schon nach kurzem Sieden schieden sich farblose Nadeln ab, die nach 12 Stdn. Stehen bei Raumtemp. abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute 22,5 g (89,5% d. Th.). Schmp. 143,5 bis 144° nach Umkristallisieren aus Pyridin.

$C_{12}H_{18}N_2S_6$. Ber. C 37,66, H 4,74, N 7,32, S 50,26.
Gef. C 37,91, 37,93, H 4,92, 4,79, N 7,14, 7,14, S 50,28, 50,26.

Molgewichtsbestimmung nach Rast in Campher:

1. $E = 0,0016$, $L = 0,0160$, $AT = 10^\circ$, $MG. = 400$.
2. $E = 0,0020$, $L = 0,0136$, $AT = 14,5^\circ$, $MG. = 405$.

Umsetzung von II mit p-Nitrobenzoylchlorid: 1,5 g II und 2,5 g p-Nitrobenzoylchlorid wurden in der Siedehitze in 10 ml absol. Pyridin gelöst, mehrmals aufgeköcht und 12 Stdn. stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung führte zum Ausgangsprodukt, das durch Mischschmp. mit reinem II identifiziert wurde.

Abbau von II mittels Raney-Nickels: In einem Dreihalskolben, der mit Kühler, Rührer und Gaseinleitungsrohr versehen war, befanden sich 15,0 g II, Raney-Nickel aus 80 g Legierung und 250 ml Methanol. Unter starkem

Rühren und Rückflußkochen wurde durch die Apparatur Stickstoff geleitet, der hinter dem Kühler noch durch 1 ml 0,1 n HCl in 50 ml Wasser, das mit Phenolphthalein versetzt war, gepirlt wurde. Nachdem durch das bei der Reaktion entstandene Ammoniak die Salzsäure neutralisiert war, wurde die Reaktion abgebrochen. Setzt man die Reaktion noch länger fort, sinkt die Ausbeute an Endprodukt sehr rasch. Dann wurde vom Raney-Nickel abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das dabei entstandene Destillat wurde mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und zur Trockene eingedampft. Es blieben 3,0 g farblose Kristalle, die aus absol. Aceton umkristallisiert, bei 253 bis 254° schmolzen. Der Mischschmp. mit Triäthylamin-hydrochlorid ergab keine Depression. Die Werte der C-, H- und N-Mikroanalyse entsprachen den berechneten.

2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian (III)

42,0 g 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian, dargestellt nach O. Hromatka und E. Engel⁷, wurden in 500 ml Wasser suspendiert und zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit einer Lösung von 17,5 g Ammoniumchlorid und 35,0 g Natriumacetat in 250 ml Wasser versetzt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Während 12stünd. Stehens schied sich eine ölige Schicht ab, die von der wäßr. Schicht durch Ausäthern abgetrennt wurde. Der Ätherauszug wurde mit verd. Sodalösung und viel Wasser gewaschen und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand destilliert. Als Vorlauf erhielten wir bei 64°/12 Torr geringe Mengen einer farblosen Flüssigkeit, die in der Vorlage zu farblosen Kristallen erstarrte. Durch C-, H- und S-Mikroanalyse und Mischschmp. konnte sie als hochschmelzende Form des 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians identifiziert werden. Als Hauptfraktion erhielten wir 20,0 g III, das nach nochmaliger Destillation einen Sdp. von 101 bis 102°/10 Torr zeigte. Aus dem Rückstand der Destillation gingen im Kugelrohr bei einer Luftbadtemp. von 160 bis 170° und 0,01 Torr 2,8 g eines Nachlaufes über.

$C_6H_{11}NS_2$ (III).

Ber. C 44,68, H 6,88, N 8,69, S 39,76.

Gef. C 45,29, 45,51, H 6,87, 6,87, N 7,43, 7,29, S 39,72, 39,58.

Nachlauf:

Gef. C 44,42, 44,55, H 6,64, 6,74, N 6,05, 6,08, S 35,90, 35,93.

N-p-Nitrobenzoyl-2,5-dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian: Aus III und p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin nach der üblichen Methode. Schmp. 85° aus Benzin.

$C_{13}H_{14}O_3N_2S_2$. Ber. C 50,30, H 4,55, N 9,03, S 20,66.

Gef. C 50,32, 50,54, H 4,57, 4,68, N 8,68, S 20,92.

N-Thioureido-2,5-endimino-1,4-dithian (IV)

7,0 g I wurden in 600 ml siedendem Alkohol gelöst. Desgleichen wurden 4,0 g Thiosemikarbazid in 50 ml Wasser und 3,6 ml konz. Salzsäure gelöst und mit 3,6 g Natriumacetat in 20 ml Wasser versetzt. Beide Lösungen wurden vereinigt, 10 Min. unter Rückflußkühlung gekocht und dann 12 Stdn. stehen gelassen. Hierauf wurde von auskristallisiertem IV (1,0 g) abgesaugt und das Filtrat im Vak. auf ein Drittel seines Volumens eingeeengt. Nachdem mit Wasser wieder auf das ursprüngliche Volumen verdünnt worden

war, wurde neuerlich ausgefallenes IV (5,4 g) wieder abgesaugt. Gesamtausbeute 6,4 g (67% d. Th.). Zersp. 200 bis 201° aus Alkohol.

$C_5H_9N_3S_3$. Ber. C 28,97, H 4,38, S 46,39.
Gef. C 29,08, 29,03, H 4,24, 4,33, S 46,32, 46,23.

N- β -Diäthylaminoäthyl-2,5-endimino-1,4-dithian (V)

40,0 g I wurden mit 480 ml Alkohol versetzt. 30,4 g N,N-Diäthyl-1,3-diaminoäthan wurden zuerst unter Eiskühlung mit 44 ml konz. Salzsäure in 80 ml Wasser und dann mit 44,0 g Natriumacetat in 300 ml Wasser versetzt. Die alkohol. Suspension wurde mit der wäßr. Aminlösung vereinzelt und das Reaktionsgemisch anschließend 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Es wurde 12 Stdn. stehen gelassen und im Vak. auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingengt. Dann wurde mit K_2CO_3 gesättigt und das dabei ausgeschiedene Öl ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde öfter mit Wasser gewaschen und mit K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde im Vak. alles bei Wasserbadtemp. Siedende abdestilliert und der Rückstand mit der 5fachen Menge Petroläther aufgenommen. Dabei schieden sich Flocken ab, die abgesaugt wurden. Der Petroläther wurde wieder abdestilliert und der verbleibende Rückstand einer Kugelrohrdestillation bei einer Luftbadtemp. von 115 bis 120° und 0,1 Torr unterworfen. Ausbeute 31,4 (51% d. Th.).

Pikrat: Zersp. 129 bis 130° aus Alkohol.

$C_{16}H_{23}O_7N_5S_2$.
Ber. C 41,64, H 5,03, N 15,18, S 13,89.
Gef. C 41,92, 42,11, H 5,33, 5,49, N 15,02, 14,88, S 13,88, 13,96.

Hydrochlorid: Das Amin wurde in absol. Alkohol gelöst und mit der genau berechneten Menge absol. alkohol. Salzsäure versetzt. Bei Salzsäureüberschuss erhält man sehr hygroskopisches Hydrochlorid wechselnder Zusammensetzung. Schmp. 129 bis 130° aus absol. Alkohol unter Zusatz von Äther.

$C_{10}H_{21}N_2S_2Cl$.
Ber. C 44,67, H 7,87, N 10,42, S 23,85, Cl 13,19.
Gef. C 44,76, 44,79, H 7,91, 7,88, N 10,31, 10,14, S 23,83, 23,73, Cl 13,43, 13,46.

Saures Oxalat: Schmp. 153° aus absol. Alkohol.

$C_{12}H_{22}O_4N_2S_2$.
Ber. C 44,70, H 6,88, N 8,69, S 19,88.
Gef. C 44,79, 45,06, H 6,84, 6,91, N 8,62, 8,61, S 19,76, 19,69.

N-Isonicotinsäureamido-2,5-endimino-1,4-dithian (VI)

20,0 g I wurden in 1000 ml siedendem Alkohol gelöst. 18,0 g Isonicotinsäurehydrazid wurden in 10,3 ml konz. Salzsäure und 200 ml Wasser gelöst und mit 10,3 g Natriumacetat in 130 ml Wasser versetzt. Die vereinigte Lösung wurde 10 Min. unter Rückfluß gekocht und dann 3 Stdn. stehen gelassen. 1000 ml Lösungsmittel wurden im Vak. abgedampft und dann die ausgefallenen, farblosen Kristalle abgesaugt. Ausbeute 19,6 g (59% d. Th.). Zersp. 208° aus Alkohol.

$C_{10}H_{11}ON_3S_2$.
Ber. C 47,41, H 4,38, N 16,59, S 25,31.
Gef. C 47,40, 47,47, H 4,49, 4,35, N 16,42, 16,30, S 25,30, 25,26.

Hydrochlorid: Die Base wurde in warmem absol. Benzol suspendiert und HCl-Gas eingeleitet. Anschließend filtriert und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Zersp. 193°.

$C_{10}H_{12}ON_3S_2Cl$. Ber. C 41,44, H 4,18, Cl 12,24.
Gef. C 41,67, 41,72, H 4,43, 4,41, Cl 12,66, 12,80.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. W. Padowetz im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes durchgeführt.

Für die Aufnahme und Auswertung der IR-Spektren danken wir Herrn F. Grass.

Zur Kenntnis des Vinyltrifluorsilans

(Kurze Mitteilung)

Von

Erhard Schnell

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 1. August 1957)

Die Darstellung und Eigenschaften von Vinyltrichlorsilan werden beschrieben und die Polarität der Silizium-Fluor-Bindung auf Grund kernmagnetischer Messungen mit derjenigen anderer Alkylfluorsilane verglichen.

Die Anwendung von Zinkfluorid zum Austausch eines an Silizium gebundenen Chloratoms durch Fluor wurde von *Schumb* und *Gamble*¹ zur Darstellung von Hexafluordisiloxan, von *Emeleus* und *Wilkins*² und von *Newkirk*³ zur Darstellung von Alkyl- und Phenylfluorsilanen verwendet. Vinylfluorsilane sind bisher nicht beschrieben worden. Das Vinyltrifluorsilan ist ein bei Zimmertemperatur farbloses Gas mit einem Siedepunkt von -25° , das durch Wasser ähnlich wie Vinyltrichlorsilan hydrolysiert wird.

Vom Standpunkt der Polarität der Silizium-Fluor-Bindung erschien es von Interesse, die kernmagnetische Resonanz des Fluors in Vinyltrifluorsilan mit der der analogen Methyl- und Äthylverbindung zu vergleichen⁴.

Die Messungen wurden an einem „Varian N-M-R Spectrometer“ bei einer Frequenz von 40 Megahertz durchgeführt. Die Probe wurde dabei in einer Glasröhre von 5 mm Außendurchmesser und 0,3 mm Wandstärke in das Magnetfeld gebracht, wobei eine 1-mm-Kapillare mit darin einge-

¹ W. C. Schumb und E. L. Gamble, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 583 (1932).

² H. J. Emeléus und C. J. Wilkins, J. Chem. Soc. London **1944**, 454.

³ A. E. Newkirk, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2736 (1946).

⁴ E. Schnell und E. G. Rochow, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4178 (1956).

schmolzener Vergleichssubstanz, wie durch *Bothner-By* und *Glick*⁵ beschrieben, zur Verwendung gelangte.

Sowohl zur Messung der Fluorresonanz als auch der Resonanz der Protonen wurde die Verbindung in Lösungen verschiedener Konzentration in Tetrachlorkohlenstoff sowie die verflüssigte Substanz als solche verwendet. Damit konnte der Einfluß des Lösungsmittels studiert werden. Aus den Ergebnissen wurden Werte für die Verbindung in unendlicher Verdünnung extrapoliert. Nach *Bothner-By* und *Glick*⁵ kommt dies dem Idealzustand, bei dem sich die Moleküle untereinander nicht beeinflussen, am nächsten. Da die reine Substanz bei Zimmertemperatur ein Gas ist und in die oben beschriebenen Glasröhren als Flüssigkeit nicht eingeschmolzen werden konnte, wurde das Röhrchen mit Vergleichskapillare an ein zylindrisches Glasgefäß von 100 ccm Inhalt angeschmolzen, dessen anderes Ende durch einen Glashahn verschließbar war und mittels einer Schlifffverbindung an das Vakuumsystem angeschlossen werden konnte. Nach Füllung dieses Zylinders mit dem gasförmigen Vinyltrifluorsilan mit einem Druck von 700 mm Hg wurde das Gas direkt vor der Messung durch Abkühlung mittels Kohlendioxydschnee-Aceton im 5-mm-Röhrchen kondensiert. Da der Effekt beinahe temperaturunabhängig ist, können die bei dieser Temperatur erhaltenen Werte direkt zum Vergleich mit bei Zimmertemperatur ermittelten Werten herangezogen werden. Auch bei Extrapolation der Werte für die verflüssigte Substanz aus den bei verschiedenen Konzentrationen in Tetrachlorkohlenstoff erzielten Werten wurden sowohl im Falle der Fluor- als auch der Protonenresonanz dieselben Werte erhalten. Während die Methode der Kondensation der Substanz vor der Messung der Resonanz eine Drehung des Röhrchens nicht erlaubte, wurden die Ergebnisse bei den verdünnten Lösungen bei Drehung der Glasröhrchen im Magnetfeld erzielt, wodurch die Meßgenauigkeit noch gesteigert werden konnte.

Die Fluorresonanz erscheint etwa an derselben Stelle wie beim Äthyltrifluorsilan, lediglich um einen relativ kleinen Betrag zu höherer Frequenz verschoben (28 Hz bei Vergleich der reinen unverdünnten Substanzen, 45 Hz bei Vergleich der Verbindungen in unendlicher Verdünnung), was auf eine ähnliche, nur um einen geringen Anteil polarere Si—F-Bindung im Vinyltrifluorsilan schließen läßt.

Zur Messung der Protonenresonanz wurde ebenfalls Diäthylidifluorsilan als Vergleichssubstanz benutzt, da Wasser bei der niedrigen Temperatur nicht angewendet werden konnte; ersteres war zuvor schon mit Wasser verglichen worden. Wie in Äthylgruppen, die an Silizium gebunden sind, keine Trennung der Protonenresonanz von Methyl- und Methylengruppe erfolgt⁶, so konnte eine analoge Trennung auch in der Vinylgruppe unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht gefunden werden, doch liegt die Resonanzlinie entgegen den Methyl- und Äthylverbindungen bei kürzerer Frequenz als die von Wasser (69 Hz bei der reinen Verbindung und 52 Hz bei Extrapolation auf unendliche Verdünnung). Dies fällt auch in die Frequenz anderer Vinylverbindungen.

⁵ A. A. *Bothner-By* und R. E. *Glick*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 1071 (1956).

⁶ Siehe auch T. S. *Piper* und G. *Wilkinson*, J. Inorg. Nucl. Chem. **3**, 122 (1956).

Darstellung von Vinyltrifluorsilan

Zu 51 g ZnF_2 (0,5 Mole) wurden in einem mit senkrechtem Rückflußkühler versehenen Kolben bei Zimmertemp. 48,5 g Vinyltrichlorsilan (0,3 Mole) zugetropft und das entweichende Gas in einer Falle, die mit Trockeneis-Aceton gekühlt war, kondensiert. Eine fraktionierte Destillation ergab 24,5 g eine bei -25° siedenden farblosen Flüssigkeit. Dies würde einer Ausbeute von 73% d. Th. entsprechen.

Mol.-Gew. gefunden: 114,0 (ber. 112,14).

Sdp. (interpoliert aus Dampfdruckmessungen bei -79° , -46° , -23° — $-25,5^\circ$ bei 760 mm Hg.

Fluorbestimmung: 51,3, 51,5% F (ber. 50,83).

Dank gebührt der National Academy of Sciences für die Verleihung eines Stipendiums zum Aufenthalt an der Harvard Universität in Cambridge, U. S. A., und Herrn Prof. Dr. E. G. Rochow für seine Hilfe und Ratschläge bei den Untersuchungen.

Gutmann, V., G. Schöber und K. Utvary. Zur Kenntnis des elektrochemischen Verhaltens von wässrigen Lösungen quaternärer Ammoniumsalze	887
Köhler F. Zur Berechnung der Wechselwirkungsenergie zwischen ungleichen Molekülen in binären flüssigen Mischungen	857
Konopik, N. und A. Neckel. Über Vanadium(III)-hydroxyd	919
Musil, A. und L. Breitenhuber. Die Temperaturabhängigkeit der Aktivitäten aus der Ulichsen Näherungsformel	749
Musil, A. und H. Reimers. Elektrolyt- (Neutralsalz-) Wirkung und „Ionenradien“	878
Neckel, A. und H. Volk. Zur Thermodynamik binärer Mischungen. I. Freie Zusatzenthalpie und Volumeffekt beim Mischen des Systems β, β' -Dichlordiäthyläther—n-Hexan	925
Stipanits, P. und F. Hecht. Die Synthese von Tetra-tert.-butoxygerman	892
Torkar, K. und H. Worel. Das Zustandsdiagramm des Systems Aluminiumoxyd/Wasser	739

Organische Chemie und Biochemie

Billek, G. und E. F. Herrmann. Zur Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone	735
Drahowzal, F. Die Isopropylierung von Benzol in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid und tertiären Basen	842
Ettlinger, L., E. Gäumann, R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser und H. Zähler. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. 11. Mitt.: Megacidin	989
Galinovsky, F. †, J. Derkosch, H. Nesvadba, P. Meindl und Kh. Orgler. Über die Konfiguration und Konstellation des Aphyllinalkohols und der Oxosparteinalkohole	967
Haberi, R. und O. Hromatka. Über 2,5-Endimino-1,4-dithiane. VIII. Mitt. über α -Oxomercaptane	996
Hromatka, O., M. Vaculny, J. Augl und K. Wiltsehke. Über das Dihydro-1,4-benzthiazin und ähnliche Verbindungen	822
Kern, W., M.-A. Achon-Samblancat und R. C. Schulz. Die Anwendung von Dicyclopentadienyl-Eisen bei der Eisen-Redox-Polymerisation von Styrol	763
Kratzl, K., G. Billek, E. Klein und K. Buchtela. Über das Verhalten von markiertem Coniferin in der verholzenden Pflanze. (I. Mitt.) ..	721
Kuffner, F. und F. Straberger. Synthese des α, γ' - und des β, γ' -Bipyridyls	793
Lettré, H., W. Gottstein und Ch. Scholtissek. Einige Umwandlungsprodukte von Gallensäuren und Sterinen. VI. Mitt.	715
Manner, G., E. Broda und G. Kellner. Untersuchung der Proteinbildung durch Gewebekulturen mit Hilfe von Radiokohlenstoff	896
Metlesics, W. Reaktionen mit Diacetylsulfid I	804
Nógrádi, Th. Untersuchungen über Rauwolfia-Alkaloid-Modelle I	768
Pailer, M. und G. Beier. Synthese des Rubremetiniumbromides	830
Rebek, M. und H. Baumgartner. Reaktion der Kristallviolettbase mit Baumwolle	956
Schier, O. und E. Waldmann. Über Uronsäurepolymere	847
Schnell, E. Zur Kenntnis des Vinyltrifluorsilans. (Kurze Mitt.)	1004

FEB 10 1958

Fortsetzung von der III. Umschlagseite

Siegel, A. und H. Bröll-Keckeis. Über die katalytische Hydrierung von Chinolen.....	910
Tuppy, H. und H. Nesvadba. Über die Aminopeptidaseaktivität des Schwangerenserums und ihre Beziehung zu dessen Vermögen, Oxytocin zu inaktivieren.....	977
Wacek, A., W. Limontschew und F. Leitinger. Eine weitere Synthese des 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosids.....	948

SPRINGER-VERLAG IN WIEN

Soeben erschienen:

Die Mikrophotographie

Von

Dr. Kurt Michel

Aalen/Württemberg

Mit 550 teils farbigen Textabbildungen. XXXII, 740 Seiten. Gr.-8°. 1957

(Die wissenschaftliche und angewandte Photographie, Band X)

Ganzleinen S 840.—, DM 140.—, sfr. 143.40, \$ 33.30

Aus den Besprechungen

.... Wir haben nun in diesem Buch ein unübertrefflich vollständiges Werk; man kann geradezu sagen, daß es eine typisch deutsche gründliche wissenschaftliche und zugleich praktische Zusammenstellung aller Grundlagen der Methodik und Praxis der Mikroskopie und Mikrophotographie darstellt. In der Reihe von Michels Buchveröffentlichungen ist es die dritte und größte, welche er schrieb. Das Erscheinen dieses Werkes entspricht einer großen Notwendigkeit. Ein solches Handbuch abzufassen erfordert einen *Könnner und Kenner der Materie*. Der Verfasser ist es und hat mit minutiösem Fleiß alle Einzelheiten vom 'Wesen der optischen Geräte', von den 'Grundformen der optischen Geräte', die 'Theorie der Beleuchtung', 'das mikroskopische Bild als Interferenzerscheinung', den 'Kontrast des vom Mikroskop erzeugten Bildes', auch die 'Natur des photographischen Prozesses' und die 'wichtigsten Eigenschaften der Photoschichten' sowie die 'moderne Farbenphotographie' behandelt.

... Michels großangelegtes Handbuch ist eine wertvolle Hilfe für jeden Mikropraktiker, und es wird jedem ernststen Fachmann in der Industrie, in allen wissenschaftlichen Instituten und Hochschulen dringend empfohlen.

Der Band gehört aber nicht etwa in das Regal allgemeiner Bibliotheken, sondern (wie der Name besagt) in die *Hand* der aktiven Fachleute, denn jedem Mikroskopiker wird klar werden, daß er bisher kaum einen Bruchteil der gebotenen Arbeits- und Forschungsinstrumente und Niederlegungsmöglichkeiten ausgeschöpft hat...."

Photographische Korrespondenz

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Printed in Austria